

DOI: 10.51793/OS.2021.24.11.009

Новые лекарственные средства и подходы к лечению / New drugs and treatment approaches

## Роль пробиотиков в профилактике и лечении диареи и дисбактериоза у детей

С. Г. Грибакин, ORCID: 0000-0002-3738-3792, [serg.gribakin2016@yandex.ru](mailto:serg.gribakin2016@yandex.ru)

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

**Резюме.** Кишечная микробиота представляет собой сложную экосистему, образованную сообществом микроорганизмов, которое расценивается как самостоятельный метаболический орган. Преобладающими микроорганизмами в толстой кишке здорового младенца являются бифидобактерии и лактобациллы, которые конкурентно подавляют рост условно-патогенных и патогенных микробов и способствуют развитию иммунной системы. На протяжении последних 10 лет исследования в области молекулярной биологии и строения генома *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* были сфокусированы на таких проблемах, как взаимодействие с иммунной системой и перспективы их использования при антибиотик-ассоциированной диарее и при диареях в педиатрической практике, а также при синдроме раздраженного кишечника и при воспалительных заболеваниях кишечника. За последние годы выполнен целый ряд клинических исследований, посвященных использованию пробиотиков в целях лечения и профилактики диареи у детей, а также подготовлено несколько подробных метаанализов, которые дают достаточно полное представление о возможностях использования монокомпонентных и комбинированных пробиотических препаратов. Получены важные факты в пользу того, что определенные штаммы *Lactobacilli* и *Bifidobacteria* являются иммуномодуляторами и способны влиять на иммунную регуляцию посредством воздействия на баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. Еще одним механизмом действия пробиотических препаратов является их влияние на допаминовые и серотониновые рецепторы, благодаря чему установлено положительное влияние пробиотиков у пациентов, находящихся в состоянии стресса и при депрессивных состояниях. В статье показано, что комбинированные пробиотики обладают синергическим действием, оказывают антибактериальное действие и иммуномодулирующий эффект и обладают доказанной клинической эффективностью при диарее и дисбактериозе у детей.

**Ключевые слова:** кишечная микробиота, пробиотики, иммуномодуляция, бифидобактерии, лактобациллы, диарея, дисбактериоз.

**Для цитирования:** Грибакин С. Г. Роль пробиотиков в профилактике и лечении диареи и дисбактериоза у детей // Лечащий Врач. 2021; 11 (24): 57-62. DOI: 10.51793/OS.2021.24.11.009

## Role of probiotics in prevention and treatment of diarrhea and disbiosis in infants

Sergey G. Gribakin, ORCID: 0000-0002-3738-3792, [serg.gribakin2016@yandex.ru](mailto:serg.gribakin2016@yandex.ru)

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russian Federation; 2/1, b. 1 Barricadnaya str., Moscow, 123242, Russia

**Abstract.** Intestinal microbiota is a complex ecosystem of the community of enteric microorganisms and is estimated as an individual metabolic organ. *Bifidobacteria* and *Lactobacilli* are the predominant microbes in a colon of healthy infants, they are able to suppress a growth of pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms and support a development of immune system. Over the past 10 years, research in the field of molecular biology and genome structure of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* has focused on such problems as interaction with the immune system and the prospects for their use in antibiotic-associated diarrhea and diarrhea in pediatric practice, as well as in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. In recent years, a number of clinical studies have been carried out on the use of probiotics for the treatment and prevention of diarrhea in children, and several detailed analytical meta-analyses have been prepared, which give a fairly complete picture of the possibilities of using monocomponent and combined probiotic drugs. Important facts have been obtained in favor of the fact that certain strains of *Lactobacilli* and *Bifidobacteria* are immunomodulators and are able to influence immune regulation by affecting the balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. Another mechanism of action of probiotic drugs is their effect on dopamine and serotonin receptors, due to which a positive effect of probiotics has been established in patients under stress and in depression. The article shows that combined probiotic remedies are characterized by synergic action and have an antibacterial effect and immune modulation. Combined probiotics are characterized by synergic activity and support a development of immune system. Due to these properties they have a clinically proven effect in diarrhea and disbiosis in infants.

**Keywords:** intestinal microbiota, probiotics, immune modulation, *Bifidobacteria*, *Lactobacilli*, diarrhea, disbiosis.

**For citation:** Gribakin S. G. Role of probiotics in prevention and treatment of diarrhea and disbiosis in infants // Lechaschi Vrach. 2021; 11 (24): 57-62. DOI: 10.51793/OS.2021.24.11.009

Преобладающими микроорганизмами в толстой кишке здорового младенца являются представители рода *Bifidobacterium*. Их важной особенностью служит выраженная способность ферментировать пребиотики – олигосахариды грудного молока (ГМ) и создавать в просвете кишки анаэробную кислую среду, губительную для условно-патогенных и патогенных микроорганизмов [1].

Основными причинами снижения численности бифидобактерий (что относится к числу кардинальных признаков дисбактериоза) является рождение ребенка путем кесарева сечения (КС), недоношенность (часто сопряженная с отсутствием грудного вскармливания после рождения), назначение антибиотиков в раннем возрасте, а также склонность к аллергическим заболеваниям [2].

На формирование сложной экосистемы, которая известна со времен И. И. Мечникова как кишечная микрофлора, но в последние годы получившая название «микробиота кишечника» (МК), влияет целый комплекс факторов. Ведущими из этих факторов являются микробиота самой матери, способ родоразрешения, наличие инфекционных заболеваний у матери и ребенка, характер вскармливания (грудное или искусственное), условия проживания или даже наличие домашних животных [3].

#### Кишечная микробиота как самостоятельный метаболический орган

В последние годы все чаще подчеркивается тот факт, что ГМ не только служит оптимальным продуктом питания для новорожденных и грудных детей, но и является важнейшим пулом микробов, влияющих на колонизацию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) младенца, – так называемым микробиомом ГМ [4]. Считается, что подавляющее преобладание (более 95% всей микробной популяции) бифидобактерий в составе МК служит надежным маркером развития здоровой микробиоты и показателем успешного грудного вскармливания.

Сразу после рождения в просвете кишечника новорожденного содержится значительное количество кислорода, что является благоприятной средой для развития факультативных анаэробов (*Enterobacter*, *Streptococcus* и др.). Эта первоначальная транзиторная флора утилизирует кислород и обеспечивает быстрый переход к микробиому, в котором преобладают строгие анаэробы, прежде всего *Bifidobacterium* и *Eubacterium*. Если же способом родоразрешения является КС, то схема микробной колонизации кишечника нарушается, поскольку отсутствует контакт ребенка с вагинальной и кишечной флорой матери, а в ряде случаев происходит и отсроченное первое прикладывание к груди. Это оказывает явное тормозящее действие на развитие физиологической МК новорожденного [5].

При таком неблагоприятном сценарии кишечник новорожденного, наоборот, колонизируется микробами, имеющими кожное происхождение, или внутрибольничной флорой [6].

Непосредственно после рождения особенно важное значение для формирования МК оказывает ГМ. При отсутствии грудного вскармливания отмечается высокое разнообразие микроорганизмов без явного пре-

обладания бифидобактерий, которые замещаются представителями *Firmicutes* и *Bacteroides* [7].

Именно благодаря своему активному влиянию на состав МК «ключевые игроки» – бифидобактерии и лактобациллы – способны оказывать весомое влияние на функцию ЖКТ и одновременно влиять на формирование иммунитета [8].

Физиологическая МК формирует и поддерживает строго анаэробную среду и способствует синтезу таких важных метаболитов, как короткоцепочечные жирные кислоты. Это сопровождается низкими показателями рН и представляет собой один из ключевых механизмов подавления активности патогенов [9]. При нарушении этих фундаментальных процессов происходит разбалансировка микроэкологии кишечника и создаются фоновые условия для развития хронических заболеваний [10]. В частности, назначение антибиотиков как матери во время беременности и в послеродовом периоде, так и новорожденному (в том числе недоношенным детям) нарушает природные механизмы взаимодействия МК с иммунной системой и может направить иммунный ответ в сторону развития аллергической предрасположенности, возникновения инфекционных заболеваний или нарушений метаболизма [11].

Важно подчеркнуть, что именно бифидобактерии генетически запрограммированы на метаболическое взаимодействие со специфическими галактоолигосахаридами женского молока, что считается ярким примером длительной совместной эволюции организма человека и бифидобактерий.

Бифидобактериям присущи два свойства, которые придают им уникальность в симбиозе с человеческим организмом. Первым свойством является непосредственная передача от матери к только что родившемуся ребенку в процессе родов. Такую передачу можно сравнить с передачей эстафетной палочки в спортивных состязаниях. Заметим, что ошибка в передаче пресловутой «эстафетной палочки» (пример – роды путем КС) приводит к неблагоприятным последствиям [12].

Вторым кардинально важным свойством является способность бифидобактерий ферментировать нерасщепляемые олигосахариды – пребиотики ГМ, которые содержатся в нем в сверхколичествах по сравнению с сотнями вариантов молока других млекопитающих. Напомним, что содержание олигосахаридов в ГМ составляет 13-15 г/л, что даже превышает содержание белка в зрелом ГМ (11-12 г/л) [13].

Важным подтверждением того факта, что существует специфический перенос представителей МК от матери к ребенку, является идентичность штаммов, принадлежащих к *B. breve* или *B. longum* при микробиологическом обследовании пар «мать – ребенок» [14].

Это служит объяснением того факта, почему вагинальные роды способствуют явному преобладанию штаммов бифидобактерий у новорожденных, в отличие от младенцев, родившихся путем КС.

К этому следует добавить, что и само ГМ, ранее считавшееся стерильным, является ценнейшим носителем сообщества полезных микробов, получивших название

«микробиом ГМ». Считается, что бифидобактерии поступают в состав ГМ за счет энтеромаммарной циркуляции, и это является еще одной «дорогой жизни» для попадания бифидобактерий в организм ребенка из организма матери [15, 16]. Дальнейшая метаболическая активность бифидобактерий обеспечивает их явное преобладание над другими видами микробов благодаря созданию кислой среды обитания и продукции различных антимикробных факторов [17].

МК и иммунная система организма связаны множеством механизмов, и эта связь является неразрывной и взаимовыгодной. Система иммунитета защищает целостный организм от самых разных форм инфекционной агрессии как бактериальной, так и вирусной природы и тем самым обеспечивает постоянство внутренней среды организма [18].

В организме сосуществуют два типа иммунитета, отличающихся различной способностью распознавания антигенов. Это неспецифический (врожденный) и специфический (приобретенный) иммунитет [19].

Врожденный иммунитет включает клеточно-зависимые механизмы, такие как фагоцитоз и цитотоксичность, с участием таких подтипов клеток, как фагоцитарные клетки, дендритные клетки и клетки-киллеры, обеспечивающие защиту первой линии от инфекционной агрессии. К врожденному иммунитету также принадлежат разнообразные секретируемые факторы, включающие комплемент, интерфероны, алармины, протеазы, цитокины и белки острой фазы.

Приобретенный иммунитет, в свою очередь, включает растворимые факторы (цитокины) и клетки (Т- и В-лимфоциты), которые обеспечивают более мощный, но менее быстрый защитный ответ, реагирующий на любую форму антигена [20].

В отличие от врожденного иммунитета, приобретенный иммунитет достигается в результате «тренировки» и отличается высокой способностью приспосабливаться к изменчивым факторам внешней среды, представляющим опасность для организма [21].

Особую роль в защите организма от инфекционных факторов выполняет слизистая оболочка кишечника. По существу, весь просвет ЖКТ представляет собой внешнюю среду, помещенную внутрь организма, и выполняет собственную защитную и барьерную функцию. Суммарная поверхность ЖКТ составляет около 300 м<sup>2</sup> и постоянно подвергается воздействию пищевых антигенов и аллергенов, бактерий, вирусов и простейших [22]. Поэтому часто подчеркивается то обстоятельство, что около 80% компонентов лимфоидной ткани сопряжено со структурами ЖКТ [23].

Реагирование слизистой оболочки ЖКТ на представителей кишечной микробиоты происходит перманентно и выполняет важную роль в поддержании на должном уровне системных защитных механизмов. Учитывая столь тесное взаимоотношение иммунной системы и МК, различные формы воздействия пробиотиков на организм посредством его иммунной системы заставляют искать все новые пути для повышения резистентности и укрепления иммунитета [24].

Учитывая это обстоятельство, пробиотики все шире используются для восстановления баланса микробиоты и укрепления кишечного барьера, тем самым улучшая функцию пищеварения и обеспечивая хороший тонус иммунной системы [25].

Как было отмечено в подробном обзоре Р. Brandtzaeg [26], одним из главных механизмов действия пробиотиков является регуляция иммунного ответа макроорганизма и усиление защитных свойств на уровне слизистой оболочки ЖКТ.

К числу важнейших защитных механизмов относится блокирование патогенов за счет синтеза бактерицидных веществ, а также конкуренция с патогенами и токсинами за фиксацию к клеткам кишечного эпителия [27]. В частности, это имеет непосредственное отношение к заболеваниям, сопровождающимся диареей.

На протяжении последних 10 лет исследования в области молекулярной биологии и строения генома *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* были сфокусированы на таких проблемах, как взаимодействие с иммунной системой и перспективы их использования при антибиотик-ассоциированной диарее и диареях в педиатрической практике, а также при синдроме раздраженного кишечника (СРК) и воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) [28]. При этом важно отметить, что конкретные свойства зависят не от вида и рода пробиотических микроорганизмов, а проявляются на уровне каждого конкретного штамма [29].

Получены важные факты в пользу того, что определенные штаммы *Lactobacilli* и *Bifidobacteria* являются иммуномодуляторами и способны влиять на иммунную регуляцию посредством воздействия на баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами [30].

Значимым моментом является связь между протеканием иммунных реакций и состоянием кишечного барьера, то есть кишечной проницаемостью. Известно, что воспалительные цитокины оказывают влияние на состояние белков плотных межклеточных контактов (tight junctions – TJ), тем самым влияя на барьерные свойства слизистой. К числу таких цитокинов относится фактор некроза опухоли ФНО- $\alpha$ . Установлено, что анти-ФНО- $\alpha$ -терапия улучшает барьерную функцию кишечника при болезни Крона [31]. Повреждение кишечного барьера способно привести к повышению проницаемости, что является пусковым механизмом для развития воспалительной реакции.

Еще одним аргументом в пользу применения пробиотиков при ВЗК является дисбактериоз, сопровождающий течение этих заболеваний. Положительное действие обеспечивается за счет противовоспалительного эффекта пробиотиков и посредством укрепления кишечного барьера [32].

Таким образом, иммуномодулирующая активность пробиотических бактерий объединяет в себе три механизма действия:

- индукция пролиферации клеток;
- модуляция иммунной системы ЖКТ;
- продукция цитокинов и иммуноглобулинов В-лимфоцитами.

Ряд данных свидетельствует о том, что пробиотические бактерии имеют высокий потенциал в качестве противовоспалительных и иммуномодулирующих средств

как при острой диарее, так и при хронических формах ВЗК [33]. Особенно велика роль укрепления кишечного барьера за счет применения пробиотических штаммов в педиатрической практике [34].

### Клинические исследования, посвященные использованию пробиотиков при диарее и заболеваниях ЖКТ

Результаты ряда клинических исследований убедительно доказывают высокую эффективность сочетанного применения пробиотических штаммов *L. rhamnosus* LGG и *B. breve* BR03.

Мировая медицинская статистика свидетельствует о том, что острые кишечные инфекции находятся на втором месте в качестве причин смерти у детей первых четырех лет жизни, тогда как на первом месте располагаются заболевания дыхательных путей. В последние годы выполнен целый ряд клинических исследований, посвященных использованию пробиотиков в целях лечения и профилактики диареи у детей, а также подготовлено несколько подробных метаанализов, которые дают достаточно полное представление о возможностях использования монокомпонентных и комбинированных пробиотических препаратов [35, 36].

Вместе с тем далеко не на все вопросы получены исчерпывающие ответы, поэтому остается широкое поле деятельности для дальнейших исследований в этом направлении.

По результатам недавнего метаанализа 17 мультицентровых исследований с участием более трех тысяч пациентов ( $n = 3082$ ) с острым вирусным гастроэнтеритом было установлено, что прием пробиотиков в среднем на 0,76 дня сокращает продолжительность диареи и госпитализации [36].

Еще более яркие результаты получены в отношении влияния пробиотиков (*L. rhamnosus* GG и *L. reuteri*) на снижение риска ротавирусной диареи, который уменьшился на 51% [37, 38].

Примечательны исследования, которые были проведены в Индии в сезон дождей, когда, как известно, наблюдается ежегодный рост острых кишечных инфекций. В ходе этих исследований удалось установить, что одновременное назначение пробиотиков (бифидобактерии *B. lactis* или лактобациллы *L. paracasei*) благоприятствует снижению риска диареи у детей дошкольного и школьного возраста, проживающих в городских условиях [39].

Важно отметить установленную эффективность пробиотиков в отношении такой нередкой педиатрической проблемы, как антибиотик-ассоциированная диарея. В Кохрейновском обзоре (Cochrane 2019 г.) представлен метаанализ 33 исследований с участием суммарно 6352 детей, у которых назначение пробиотиков способствовало снижению риска развития диареи на 55% и сокращало длительность диареи в среднем на 1 сутки [40].

При этом список используемых пробиотических препаратов был разнообразным и включал как бифидобактерии и лактобациллы, так и сахаромидеты *S. boulardi* и молочнокислые стрептококки (*Str. hermophilus*). Важно, что была отмечена более высокая эффективность пробиотических препаратов при высокой суточной дозировке (до  $5 \times 10^9$  КОЕ в день) и отсутствовали тяжелые побочные эффекты.

В 2017 г. был опубликован метаанализ 19 исследований с участием 6261 пациента (взрослых), получавших антибиотикотерапию с целью изучения риска колита, вызванного *Cl. difficile*. Было показано, что назначение пробиотиков (*L. acidophilus*, *L. paracasei* и *B. lactis*) снижает риск развития колита на 57%, а при уже возникшей инфекции заметно сокращает продолжительность диареи [41].

Во всем мире сохраняется повышенный интерес к проблеме эрадикационной терапии при хеликобактерной инфекции, в том числе к месту пробиотиков в трех- или четырехкомпонентной схеме эрадикации *H. pylori*. Этому были посвящены два исследования (у взрослых пациентов). Так, в метаанализе по результатам 140 исследований включение пробиотиков в стандартную схему лечения хеликобактер-ассоциированной язвенной болезни обеспечивало как повышение уровня эрадикации *H. pylori* (84,1% против 70,5% без приема пробиотиков), так и уменьшение частоты побочных эффектов (14,4% против 30,1% [42].

В другом похожем исследовании 2019 г. авторы установили, что хороший эффект достигается при назначении комбинации пробиотиков при четырехкомпонентной схеме эрадикации *H. pylori* [42]. При этом рекомендовано назначать пробиотические препараты еще до начала курса эрадикации и продолжать прием пробиотиков не менее 2 недель [43].

К числу заболеваний гастроэнтерологического профиля относится СРК. В схему лечения СРК в ряде стран, в том числе и в нашей, входят пробиотики [44]. В российских клинических рекомендациях 2017 г. по лечению СРК предпочтение отдается пробиотическим препаратам с содержанием не менее  $10^9$  КОЕ в капсуле, что способствует конкурентному подавлению патогенных микроорганизмов в ЖКТ и положительно влияет на состав кишечной микробиоты в целом. Также подчеркивается положительная роль современных лекарственных форм в виде таблеток, покрытых гастрорезистентной оболочкой, или микрокапсулированных препаратов.

Как отмечено в систематическом обзоре Li с соавт. [45], препараты, содержащие различные штаммы лактобацилл и бифидобактерий, способствуют снижению болевого синдрома, уменьшают метеоризм и облегчают другие симптомы заболевания. Отмечено, что для достижения хорошего клинического эффекта можно использовать монокомпонентные пробиотики при условии высокой концентрации (порядка  $10^{10}$  КОЕ в сутки) и достаточно длительными курсами (около 8 недель).

В исследовании Ringer-Kulka с соавт. [46] высказано мнение, что штаммы *L. acidophilus* наряду с другими полезными свойствами способствуют повышению экспрессии генов опиоидных рецепторов кишки, тем самым усиливая обезболивающее действие при СРК.

Еще одним механизмом действия пробиотических препаратов является их влияние на допаминовые и серотониновые рецепторы, благодаря чему установлено положительное влияние пробиотиков у пациентов, находящихся в состоянии стресса и при депрессивных состояниях [47].

## Опыт применения и особенности назначения комбинированного пробиотика Prema® kids DUO — Према kids DUO

Жидкий комбинированный пробиотик Према для детей ДУО выпускается в виде капель по 10 мл во флаконе с пипеткой. Однократная доза 5 капель Prema® kids DUO содержит жизнеспособные бактерии *Lactobacillus rhamnosus* GG (микроэнкапсулированные LGG™)  $0,5 \times 10^9$  КОЕ, а также жизнеспособные бактерии *Bifidobacterium breve* BR03  $0,5 \times 10^9$  КОЕ (суммарно жизнеспособных бактерий  $1 \times 10^9$  КОЕ).

Према для детей ДУО — это современный пробиотик, который содержит два наиболее изученных штамма живых пробиотических молочнокислых бактерий — *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium breve* BR03. Благодаря высокой степени безопасности применение живых бактерий с первых дней жизни ребенка позволяет обеспечить здоровую колонизацию кишечника, способствует адекватному развитию и становлению иммунитета новорожденного.

В процессе производства Према для детей ДУО/Prema® kids DUO используется уникальная технология микрокапсулирования, что позволяет сохранить жизнеспособность бактерий при хранении (без холодильника) и при транспортировке, а также обеспечивает выживаемость при прохождении желудочного барьера, поскольку клетки пробиотических бактерий покрываются тонкой мукополисахаридной пленкой. Благодаря такой микрокапсуле поверхность бактериальной стенки надежно защищена как от низкого уровня pH желудочного сока, так и от воздействия желчных кислот и пищеварительных ферментов, что предохраняет саму клетку бактерии от преждевременной гибели.

Два синергических штамма *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG™) и *Bifidobacterium breve* BR03 способствуют расщеплению углеводов с образованием молочной и уксусной кислоты. Создаваемая за счет этого кислая среда благотворно влияет на развитие бифидобактерий, составляющих 85–95% микрофлоры кишечника ребенка, а также защищает организм, создавая губительные условия для размножения патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, способствует расщеплению неперевариваемых углеводов. Симбиоз бифидобактерий и лактобацилл способствует взаимной компенсации метаболизма и стимуляции взаимного роста.

### Выводы

Таким образом, входящие в состав Према для детей ДУО/Prema® kids DUO живые пробиотические бактерии *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG™) и *Bifidobacterium breve* BR03 имеют ряд положительных свойств, а именно:

- обладают высокой активностью против широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;
- угнетают развитие энтеротоксичных грамотрицательных анаэробов и энтеропатогенных вирусов, препятствуют их адгезии к слизистой оболочке кишечника;
- создают благоприятные условия для развития и поддержания полезной микрофлоры кишечника, способствуют нормализации микробиоценоза ЖКТ;
- способствуют устранению колик, вздутия живота (повышенного газообразования), запоров;

- предупреждают дисбиоз и антибиотик-ассоциированную диарею во время и после приема антибиотиков;
- повышают неспецифическую резистентность организма, проявляют иммуномодулирующие свойства;
- снижают выработку цитокинов, связанных с аллергическими воспалениями; предупреждают развитие пищевой аллергии;
- способствуют уменьшению симптомов дерматита (в том числе атопического), детской экземы;
- синтезируют аминокислоты, пантотеновую кислоту, витамин К и витамины группы В;
- способствуют всасыванию железа, кальция, витамина D. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

### Литература/References

1. Kumar H., Roeselers G. et al. The Bifidogenic Effect Revisited – Ecology and Health Perspectives of Bifidobacterial Colonization in Early Life // *Microorganisms*. 2020; 8 (12): 1855.
2. Dominguez-Bello M. G., Costello E. K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N., Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010; 107.
3. Ferretti P., Pasolli E., Tett A., Asnicar F., Gorfer V., Fedi S., Armanini F., Truong D. T., Manara S., Zolfo M., et al. Mother-to-infant microbial transmission from different body sites shapes the developing infant gut microbiome // *Cell Host Microbe*. 2018; 24: 133–145.
4. Пустотина О. А., Селиверстов А. А. Влияние микробиома грудного молока на здоровье матери и новорожденного // *Медицинский совет*. 2019; (13): 36–40.  
[Pustotina O. A., Seliverstov A. A. Influence of the breast milk microbiome on maternal and newborn health // *Meditsinskiy sovet*. 2019; (13): 36–40.]
5. Hobbs A. J., Mannion C. A., McDonald S. W., Brockway M., Tough S. C. The impact of caesarean section on breastfeeding initiation, duration and difficulties in the first four months postpartum // *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016; 16: 90.
6. Shao Y., Forster S. C., Tsaliki E., Vervier K., Strang A., Simpson N., Kumar N., Lawley T. D. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth // *Nature*. 2019; 574 (7776): 117–121.
7. Scholtens P. A. M. J., Oozeer R., Martin R., Amor K. B., Knol J. The early settlers: Intestinal microbiology in early life // *Annu. Rev. Food Sci. Technol*. 2012; 3: 425–447.
8. Stewart C. J., Ajami N. J., O'Brien J. L., Hutchinson D. S., Smith D. P., Wong M. C., Ross M. C., Lloyd R. E., Doddapaneni H., Metcalf G. A. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study // *Nature*. 2018; 562, 583–588.
9. Newburg D. S., Morelli L. Human milk and infant intestinal mucosal glycans guide succession of the neonatal intestinal microbiota // *Pediatr. Res*. 2015; 77: 115–120.
10. Laforest-Lapointe I., Arrieta M.-C. Patterns of early-life gut microbial colonization during human immune development: An ecological perspective // *Front. Immunol*. 2017; 8: 788.
11. Vangay P., Ward T., Gerber J. S., Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease // *Cell Host Microbe*. 2015; 17: 553–564.
12. Milani C., Mancabelli L., Lugli G. A., Duranti S., Turrioni F., Ferrario C., Mangifesta M., Viappiani A., Ferretti P., Gorfer V. Exploring vertical transmis-

- sion of bifidobacteria from mother to child // *Appl. Environ. Microbiol.* 2015; 81: 7078-7087.
13. Zivkovic A. M., German J. B., Lebrilla C. B., Mills D. A. Human milk glycomiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108: 4653.
  14. Korpela K., Costea P., Coelho L. P., Kandels-Lewis S., Willemsen G., Boomsma D. I., Segata N., Bork P. Selective maternal seeding and environment shape the human gut microbiome // *Genome. Res.* 2018; 28: 561-568.
  15. Jost T., Lacroix C., Braegger C., Chassard C. Impact of human milk bacteria and oligosaccharides on neonatal gut microbiota establishment and gut health // *Nutr. Rev.* 2015; 73: 426-437.
  16. Ojo-Okunola A., Nicol M., du Toit E. Human breast milk bacteriome in health and disease // *Nutrients.* 2018; 10 (11): E1643.
  17. Pham V. T., Lacroix C., Braegger C. P., Chassard C. Early colonization of functional groups of microbes in the infant gut // *Environ. Microbiol.* 2016; 18: 2246-2258.
  18. Gensollen T., Iyer S. S., Kasper D. L., Blumberg R. S. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system // *Science.* 2016; 352: 539-544.
  19. Pérez-Martínez D., Castillo Ferrer C. Innate immunity in vertebrates: An overview // *Immunology.* 2016; 148 (2): 125-139.
  20. McCoy K. D., Ronchi F., Geuking M. B. Host-microbiota interactions and adaptive immunity // *Immunol Rev.* 2017; 279 (1): 63-69.
  21. Netea M. G., van der Meer J. W. Trained immunity: An ancient way of remembering // *Cell Host Microbe.* 2017; 21 (3): 297-300.
  22. Perez-Lopez A., Behnsen J., Nuccio S. P., Raffatelli M. Mucosal immunity to pathogenic intestinal bacteria // *Nat Rev Immunol.* 2016; 16 (3): 135-148.
  23. Yoo B. B., Mazmanian S. K. The enteric network: Interactions between the immune and nervous systems of the gut // *Immunity.* 2017; 46 (6): 910-926.
  24. McDermott A. J., Huffnagle G. B. The microbiome and regulation of mucosal immunity // *Immunology.* 2014; 142 (1): 24-31.
  25. Wold A. E. Immune effects of probiotics // *Scand J Nutr.* 2001; 45: 76-85.
  26. Brandtzaeg P. E. Current understanding of gastrointestinal immunoregulation and its relation to food allergy // *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 964: 13-45.
  27. Vogt S. L., Finlay B. B. Gut microbiota-mediated protection against diarrheal infections // *J Travel Med.* 2017; 24 (1): 39-43.
  28. Kechagia M., Basoulis D., Konstantopoulou S., Dimitriadi D., Gyiropoulou K., Skarmoutsou N., et al. Health benefits of probiotics: A review // *ISRN Nutr.* 2013; 2013: 481651.
  29. Maassen C. B., van Holten-Neelen C., Balk F., den Bak-Glashouwer M. J., Leer R. J., Laman J. D. Strain-dependent induction of cytokine profiles in the gut by orally administered Lactobacillus strains // *Vaccine.* 2000; 18 (23): 2613-2623.
  30. Kang H. J., Im S. H. Probiotics as an Immune Modulator // *J Nutr Sci Vitaminol.* 2015; 61: S103-S105.
  31. Ahmad R., Sorrell M. F., Batra S. K., Dhawan P., Singh A. B. Gut permeability and mucosal inflammation: Bad, good or context dependent // *Mucosal Immunol.* 2017; 10 (2): 307-317.
  32. Patel R. M., Myers L. S., Kurundkar A. R., Maheshwari A., Nusrat A., Lin P. W., et al. Probiotic bacteria induce maturation of intestinal claudin 3 expression and barrier function // *Am J Pathol.* 2012; 180 (2): 626-635.
  33. Saggioro A. Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome // *J Clin Gastroenterol.* 2004; 38: S104-S106.
  34. Viggiano D., Ianiro G., Vanella G., Bibbò S., Bruno G., Simeone G., et al. Gut barrier in health and disease: focus on childhood // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015; 19 (6): 1077-1085.
  35. Collinson S., Deans A., Padua-Zamora A., Gregorio G. V., Li C., Dans L. F., Allen S. J. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea // *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 12 (12): CD003048.
  36. Ansari F., Pashazadeh F., Nourollahi E., Hajebrahimi S., Munn Z., Pourjafar H. A Systematic Review and Meta-Analysis: The Effectiveness of Probiotics for Viral Gastroenteritis // *Curr Pharm Biotechnol.* 2020; 21 (11): 1042-1051.
  37. Хавкин А. И. Опыт применения пробиотического штамма *L. rhamnosus* GG в педиатрии // *Вопросы практической педиатрии* 2014; 4 (9): 58-65.  
[Khavkin A. I. Experience of using the probiotic *L. rhamnosus* GG strain in pediatrics // *Voprosy prakticheskoy pediatrii*, 2014, t. 9, № 4, p. 58-65]
  38. Di J. B., Gai Z. T. Protective efficacy of probiotics on the treatment of acute rotavirus diarrhea in children: an updated meta-analysis // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020; 24 (18): 9675-9683.
  39. Hemalatha R., Ouwehand A. C., Forssten S. D. A community-based randomized double blind controlled trial of lactobacillus paracasei and bifidobacterium lactis on reducing risk for diarrhea and fever in preschool children in an urban slum in India // *Eur J Nutr Food Safety.* 2014; 4 (4): 325-342.
  40. Guo Q., Goldenberg J. Z., Humphrey C., El Dib R., Johnston B. C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea // *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 4 (4): CD004827.
  41. Barker A. K., Duster M., Valentine S., Hess T., Archbald-Pannone L., Guerrant R., Safdar N. A randomized controlled trial of probiotics for *Clostridium difficile* infection in adults (PICO) // *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72 (11): 3177-3180.
  42. Wang F., Feng J., Chen P., Liu X., Ma M., Zhou R., Chang Y., Liu J., Li J., Zhao Q. Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017; 41 (4): 466-475.
  43. Shi X., Zhang J., Mo L., Shi J., Qin M., Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating Helicobacter pylori: A network meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* 2019; 98 (15): e15180.
  44. Синдром раздраженного кишечника. Клинические рекомендации РФ 2013-2017 (Россия). <https://diseases.medelement.com/disease>. [Irritable Bowel Syndrome. Clinical guidelines of the Russian Federation 2013-2017 (Russia). <https://diseases.medelement.com/disease>]
  45. Li B., Liang L., Deng H., Guo J., Shu H., Zhang L. Efficacy and Safety of Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Front Pharmacol.* 2020; 11: 332.
  46. Ringel-Kulka T., Palsson O. S., Maier D., Carroll I., Galanko J. A., Leyer G., Ringel Y. Probiotic bacteria Lactobacillus acidophilus NCFM and Bifidobacterium lactis Bi 07 versus placebo for the symptoms of bloating in patients with functional bowel disorders: a double-blind study // *J Clin Gastroenterol.* 2011; 45 (6): 518-25.
  47. Liu G., Chong H. X., Chung F. Y., Li Y., Liang M. T. Lactobacillus plantarum DR7 Modulated Bowel Movement and Gut Microbiota Associated with Dopamine and Serotonin Pathways in Stressed Adults // *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (13): 4608.

**Сведения об авторе:**

**Грибакин Сергей Германович**, д.м.н., профессор кафедры диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; [serg.gribakin2016@yandex.ru](mailto:serg.gribakin2016@yandex.ru)

**Information about the authors:**

**Sergey G. Gribakin**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Dietetics and Nutritionology at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russian Federation; 2/1, b. 1 Barricadnaya str., Moscow, 123242, Russia; [serg.gribakin2016@yandex.ru](mailto:serg.gribakin2016@yandex.ru)