

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

О ПРИМЕНЕНИИ ПРОБИОТИКОВ В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ

Пробиотики – широко применяемые препараты с доказанным эффектом, которые улучшают здоровье организма хозяина. Они отличаются по составу, поэтому их выбор следует проводить на основании результатов проведенных ранее клинических исследований. Механизмы действия пробиотиков не сводятся к простому заселению кишечника, они оказывают антагонистическое действие по отношению к патогенам, укрепляют барьерные функции кишечника, стимулируют иммунную защиту, формируют иммунологическую толерантность. Показания к их назначению весьма широки: это острые кишечные инфекции, антибиотико-ассоциированная диарея, функциональные расстройства ЖКТ, лечение хронических инфекций и воспалительных заболеваний кишечника, профилактика аллергических заболеваний и инфекций у часто болеющих детей. Рациональный выбор пробиотика зависит от возраста, так как структура заболеваний и цели назначения пробиотиков в разных возрастных группах могут отличаться. Пробиотики *Примадофилус* для детей раннего и старшего возраста предусматривают эти особенности.

Ключевые слова: пробиотики, *Примадофилус*, дети.

E.A. KORNIENKO, MD, Prof., Saint-Petersburg State Pediatric Medical University
MODERN IDEAS ABOUT THE USE OF PROBIOTICS IN PEDIATRIC PRACTICE

Probiotics are widely used drugs with the proven effect that improve the health of the host organism. They differ in composition, therefore their choice should be based on the results of past clinical trials. Mechanisms of action of probiotics are not limited to simple colonization of the intestine, they exert antagonistic action against pathogens, strengthen the barrier function of the intestine, stimulate the immune defense and form immunological tolerance. Indications for their purpose is very broad: it is an acute intestinal infection, antibiotic-associated diarrhea, functional gastrointestinal disorders, treatment of chronic infections and inflammatory bowel diseases, prevention of allergic diseases and infections in frequently ill children. A rational choice of a probiotic depends on the age, as the disease structure and the purpose of the probiotics in different age groups may vary. The probiotic *Primadophilus* for infants and older children provides these features.

Keywords: probiotics, *Primadophilus*, children.

Несмотря на вековую историю применения кисло-молочных штаммов для поддержания здоровья, термин «пробиотики», буквально означающий «за жизнь», возник позднее, в 60-е годы, как альтернатива термину «антибиотики», буквально означающему «против жизни». Lilly и Stillwell [1] ввели понятие «пробиотики», а в 1974 г. Parker дал им определение [2].

В 2002 г. определение пробиотиков было дано рабочей группой ФАО/ВОЗ [3]:

Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина.

В этом определении заложены основные требования, предъявляемые к пробиотикам: сохранность живых микробов, их достаточное количество и доказанная эффективность. Однако ряд исследований последних лет продемонстрировал эффективность не только живых микробов, но и определенных компонентов бактерий, в частности их ДНК [4], поэтому в дальнейшем определение пробиотиков может быть пересмотрено. Тем не менее в совместных рекомендациях ФАО/ВОЗ утверждается, что в качестве пробиотиков не применяют неживые и генетически модифицированные микроорганизмы, при этом микробы должны сохранять жизнеспособность при прохождении по пищеварительному тракту вплоть до толстой кишки [5]. Следует подчеркнуть также, что данное опреде-

ление не предполагает обязательное человеческое происхождение бактериального штамма в качестве критерия отбора, а оценивать действие пробиотика рекомендует в соответствии с оказываемым эффектом [6]. Именно это в конечном итоге определяет штамм как пробиотик. В соответствии с современными требованиями он должен соответствовать следующим критериям (табл.).

При выборе пробиотического препарата возникает несколько проблемных вопросов, первый из которых **выживаемость** входящих в его состав микроорганизмов. Как указано выше, функциональными свойствами, в частности адгезией, обладают только живые микробы. Поэтому сохранность жизнеспособных штаммов в пробиотическом продукте или препарате является важнейшим требованием и должна быть доказана в микробиологических исследованиях готового продукта. Для этого по рекомендации ФАО/ВОЗ пробиотические штаммы должны храниться в виде коллекций в соответствии с международной номенклатурой и периодически проверяться бактериологически с последующим генотипическим анализом для подтверждения свойств и устойчивости штамма [3].

Второй вопрос, который возникает при назначении пробиотика, – оптимальная **доза**. Она может существенно варьировать и устанавливается по клинической эффективности. Например, для устранения симптомов СРК достаточно назначение *Bifidobacterium infantis* в дозе 10^8 КОЕ в

сутки. Хотя единой дозы для различных пробиотиков не существует и она устанавливается для каждого препарата по результатам клинических исследований, рядом работ было показано, что минимально достаточной дозой, способной осуществлять значимое действие, может считаться доза не менее 10^7 КОЕ в сутки [3, 8].

Следует учитывать разрушительное действие желудочного сока на незащищенную микрофлору. Доказано, что лишь небольшое число штаммов лактобацилл и бифидобактерии обладают *кислотоустойчивостью*, большинство микробов погибает в желудке. Поэтому предпочтительны пробиотики, заключенные в кислотоустойчивую капсулу. По данным Bezkorovainy A. [9], лишь 20–40% селективных штаммов выживает в желудке. Из 10^8 микр. тел. лактобактерий, принятых в кислотоустойчивой капсуле, в кишечнике обнаруживается 10^7 , после приема такого же количества в йогурте – 10^4 микр. тел., а после приема той же дозы в виде порошка натошак микробы в кишечнике не обнаруживаются вовсе.

В тонкой кишке пробиотики подвергаются воздействию *желчных кислот* и *панкреатических ферментов*. Вследствие этого многие микробы, например *L. fermentum KLD*, *L. lactis MG1363*, почти полностью погибают. Это может объясняться усилением проницаемости клеточной мембраны, которая развивается в ответ на воздействие желчных кислот. В то же время *L. rhamnosus GG*, *L. reuteri*, *S. boulardii* оказались резистентны к воздействию желудочного и панкреатического сока, а также желчи. Выживание большинства бактерий зависит от того, каким образом они принимаются: в защитной капсуле, в виде йогурта, с молоком или без всякой защиты. Эти данные ставят под сомнение эффективность незащищенных и не обладающих кислотоустойчивостью пробиотиков, а также обосновывают целесообразность приема незащищенных препаратов во время еды.

Исключение составляют дети первого года жизни, которые из-за более высоких значений pH в желудке могут получать пробиотики в незащищенном виде, но и для них оптимален прием препарата во время еды, поскольку буферные свойства молока повышают сохранность микроорганизмов. Включение пробиотиков в состав

молочной смеси обеспечивает их сохранность и оправданно в связи с доказанным в ряде работ присутствием в женском молоке микроорганизмов, в том числе лактобацилл и младенческих бифидобактерий. Научный комитет по питанию Еврокомиссии рекомендует использовать пробиотики в детском питании [10]. Выбор штамма бифидобактерий должен проводиться в соответствии с возрастными особенностями кишечного микробиома. Так, назначение *B. bifidum*, *B. infantis* целесообразно детям раннего возраста, а *B. adolescentis* – детям старшего возраста и взрослым.

Важнейшим условием выбора штамма в качестве пробиотика является **безопасность**.

Под безопасностью понимают:

- отсутствие патогенных свойств у микроорганизма;
- фенотипическую и генотипическую стабильность;
- отсутствие риска передачи генов антибиотикорезистентности другим микробам, обитающим в кишечнике;
- отсутствие возможности повреждать и преодолевать слизистый кишечный барьер;
- временный характер колонизации кишечника (способность к самоэлиминации).

Последний аспект был изучен по обнаружению микробов, входящих в состав пробиотика, после окончания его приема. Срок персистенции в кишечнике пробиотических микробов составил от 2 до 7 дней [11]. То есть целью назначения пробиотиков является не колонизация ими кишечника пациента, а выполнение необходимых функций и последующая самоэлиминация.

В целом многие пробиотические штаммы признаны полностью безопасными (GRAS) и хорошо переносятся человеком. Однако в крайне редких случаях, в первую очередь у иммунокомпромированных пациентов, описаны случаи бактериемии и сепсиса, вызванного пробиотическими бактериями. Рассчитано, что риск бактериемии от принятых внутрь лактобацилл составляет менее 1 на 1 млн случаев [12], а риск фунгемии от *S. boulardii* составляет 1 на 5,6 млн случаев [13]. Описанные в литературе редкие случаи подобных осложнений подчеркивают необходимость осторожного применения пробиотиков у детей с иммунодефицитными состояниями, а также с системной воспалительной реакцией. В случае повышенного риска возможно назначение неживых или инактивированных пробиотических штаммов или их отдельных активных компонентов, таких как секретируемые белки или ДНК.

Таблица. Критерии для использования штамма в качестве пробиотика [7]

- Микроорганизм должен быть полностью идентифицирован: род, вид и штамм
- Должны отсутствовать патогенные эффекты и токсичность, микроорганизм не должен ассоциироваться с заболеванием или нести гены резистентности к антибиотикам
- Он должен быть жизнеспособным и стабильным (по крайней мере, в течение короткого времени) в желудочно-кишечном тракте и устойчивым к желчным кислотам и пищеварительным ферментам
- Он должен прикрепляться к поверхности слизистой оболочки и сохранять функциональные свойства в кишечнике (по крайней мере, в течение короткого времени)
- Он должен быть стабильным во время производственного процесса, в процессе обработки, подготовки и хранения
- Он должен иметь достаточное количество жизнеспособных клеток
- Он должен быть исследован *in vitro* и *in vivo*, где должна быть доказана его клиническая эффективность, в том числе специальные эффекты

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРОБИОТИКОВ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

Действие пробиотиков не сводится к простому заселению кишечника, как это зачастую представляется. Их влияние более сложно и многопланово. Оно осуществляется на 3 уровнях: в полости, на уровне эпителия и на уровне иммунной системы кишечника. Это:

- конкуренция с патогенной и условно-патогенной микробиотой,
- усиление защитного кишечного барьера,
- иммуномодулирующий эффект.

Конкурентное действие пробиотиков осуществляется благодаря:

- Способности синтезировать бактерицидные вещества, например белки бактериоцины, а также продукты микробного метаболизма (молочная кислота и КЦЖК, перекись водорода, сероводород);
- Конкуренции за питательные вещества и факторы роста;
- Снижению внутриполостного pH (молочная кислота, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК));
- Предотвращению адгезии и инвазии в слизистую оболочку патогенных микробов (колониционная резистентность).

Многие пробиотики обладают прямым антиоксидантным действием. Они способны нейтрализовать цито- и энтеротоксины вирусов и бактерий: энтеропатогенных и энтеротоксигенных эшерихий, клостридий, холеры. Так, в ряде исследований [14] было показано снижение секреции натрия и воды и образования цАМФ в кишечнике больных острой инфекционной диареей на фоне назначения пробиотиков. Resta-Lenert S., Barrett K.E. [15] показали, что *L. acidophilus* и *Str. thermophilus* не действуют на кишечную секрецию сами по себе, но снижают ее после стимуляции энтеротоксином. Этим объясняется быстрое устранение диареи на фоне назначения пробиотиков при острых кишечных инфекциях.

Наиболее сильное прямое антимикробное и антиоксидантное действие было доказано у *L.reuteri* (LR) и *L. rhamnosus* GG (LGG).

Доказана антимикробная активность штаммов лактобацилл, входящих в состав Примадофилуса Детского, в отношении *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* и *Bacillus cereus* (данные Lallemand).

Один из механизмов ингибирующего действия LR на патогены связан с продукцией антимикробного вещества реутерина. Реутерин ингибирует рост многих условно-патогенных и патогенных бактерий, а также плесневых, дрожжевых грибов и простейших паразитов. Реутерин является водорастворимым веществом, эффективным при различных уровнях pH, устойчивым к действию протеолитических и липолитических ферментов. Подавляя присутствие патогенной флоры, реутерин не действует на комменсальные бактерии, сохраняя оптимальный баланс кишечной микробиоты [16].

Антиоксидантный эффект доказан у *L. acidophilus* (по отношению к *rotavirus*, у *Cl. difficile*, *E. coli*), у LGG (к *rotavirus*, *Cl. difficile*, *E. coli*), у *Ent.faecium* SF-68 (к *Cl. difficile*, *E. coli*), у *St. thermophilus* (к *E. coli*), у *L. salivarius* (к *Bacillus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Listeria*, *Salmonella*), *Lactococcus lactis* (к *Cl. defficile*), *L. plantarum*, *L. reuteri* (к *H. pylori*, *E. coli*).

Прямое антимикробное и антиоксидантное действие пробиотиков позволяет с успехом применять их в лечении инфекционных диарей, а также для профилактики нозокомиальных и хронических инфекций [14].

Доказана способность *L.acidophilus* R52 ингибировать адгезию энтерогеоморфической *E.coli* к эпителиальным клеткам (Kathene C. Johnson-Henry et al., 2007).

ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИКОВ НА СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА

Важнейшим свойством пробиотиков является их способность адгезии. Они фиксируются в слизистом слое над эпителием посредством гликоконъюгированных рецепторов, обеспечивая тем самым колонизационную резистентность и препятствуя адгезии и инвазии патогенов. На культуре колоноцитов Caco-2 [16] было показано, что живые штаммы пробиотиков адгезируются к эпителию и вызывают тем самым:

- Укрепление цитоскелета клеток кишечного эпителия (усиливается экспрессия тропомиозина TM-5, синтез актина);
- Усиление синтеза и фосфорилирование белков межклеточных соединений (зонула окклюдина 1 и 2);
- Повышение синтеза муцина (стимуляция генов MUC2, MUC-3 и MUC5);
- Стимуляцию синтеза и активации рецептора эпителиального фактора роста (EGF);
- Увеличение синтеза полиаминов, являющихся гормоноподобными веществами, усиливающими процессы регенерации эпителия.

Все эти механизмы в конечном итоге способствуют усилению кишечного барьера на уровне как эпителия, так и слизистого барьера. Эти эффекты пробиотиков были установлены как *in vitro*, так и *in vivo*, что подтверждалось у пациентов данными лактулоза-маннитолового теста [14].

Способность к адгезии *in vitro* отличается у разных представителей пробиотиков. По данным Juntunen M. с соавт. [17], она максимальна у *L. rhamnosus* (34%), высока у *B. lactis* Bb12 (31%) и существенно ниже у *L. acidophilus* LA5 (4%), *L. casei* Shirota (1%), *L. paracasei* F-19 (3%). Способность к адгезии увеличивается при сочетании штаммов, в частности при совместном применении LGG и Bb12 адгезия нарастала до 39–44%. Это подтверждает наличие бактериального синергизма и оправдывает применение препаратов, содержащих симбионтные штаммы пробиотиков при условии доказанной эффективности, например стабилизация барьерных функций после инвазии *Salmonella dublin* с успехом достигалась при параллельном назначении симбиотика.

Доказана штаммо-специфическая способность *L.Acidophilus*, входящего в состав Примадофилуса Детского, подавлять инвазию *Campylobacter jejuni* к эпителиальным клеткам кишечника человека. *Lactobacillus acidophilus* R0052 уменьшил воздействие *C. jejuni* на клетки T84 на 35-41%. *Lactobacillus acidophilus* R0052 также снизил воздействие изолята *C. jejuni* (штамм 11168) на кишечные клетки 407 на 55%. Ранее было показано, что *L. Rhamnosus* R0011 снижает патогенность *Campylobacter jejuni* в клетках HT-29 (Wine E. Et al., 2009; Alemka et al., 2010).

ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИКОВ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Адгезия пробиотиков к кишечному эпителию и присутствие их в составе биоопленки в покрывающей поверхности эпителия слое слизи обеспечивает их взаимодействие с иммунной системой кишечника. Они оказывают влияние на врожденный и адаптивный иммунный ответ на уровне эпи-

теля, дендритных клеток, моноцитов/макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток. Некоторые микробные паттерны, в частности микробные липополисахариды, гликопротеиды и формил-пептиды, которые покрывают мембрану, а также ДНК и РНК, могут улавливаться поверхностными эпителиальными Toll-like рецепторами (TLR) [18]. При взаимодействии TLR с соответствующим структурным паттерном разрывается его комплекс с ингибитором (Tollip), и TLR передает стимулирующий импульс на факторы транскрипции, в частности NFκB, вследствие чего последний отсоединяется от ингибитора IκB и транспортируется в ядро клетки. Активация NFκB приводит к экспрессии в ядре клетки генов воспаления и инициации образования провоспалительных цитокинов. Однако микробная ДНК патогенов и комменсалов воспринимается рецепторами по-разному. Олигонуклеотиды, в которых содержатся неметилированные динуклеотиды, что свойственно патогенной и условно-патогенной микробиоте, улавливаются TLR с последующей стимуляцией воспалительного ответа. Эукариотная ДНК, свойственная облигатным микробам, воспринимается TLR-9 и в присутствии MyD88 не активирует воспалительный ответ, в частности секрецию IL-8 [14]. Пробиотические бактерии могут также препятствовать активации NF-κB, блокируя деградацию его ингибитора IκB.

Пробиотики препятствуют апоптозу путем активации антиапоптотической Akt-протеин-киназы и улучшают тем самым состояние кишечного эпителия, как было показано в эксперименте с назначением *L. Rhamnosus* при цитокин-индуцированном апоптозе [19].

Пробиотические микробы распознаются дендритными клетками, которые регулируют адаптивный Т-клеточный иммунный ответ [20]. Под влиянием этих сигналов при встрече с неизвестным микробом может происходить переключение дифференцировки Th0-лимфоцитов на Th1-путь и стимуляция выработки провоспалительных цитокинов. Это мобилизует противоинфекционную защиту и может способствовать уравниванию Th1/Th2-ответа. Но дендритные клетки кишечника отвечают также

за формирование иммунологической толерантности к собственной кишечной микробиоте и пищевым антигенам: они направляют дифференцировку Th0 в сторону образования Th3 и Tr (регуляторных) клеток с соответствующей выработкой IL-10 и TGF-β. Именно этот механизм обеспечивает толерантность к пищевым антигенам и собственной кишечной микробиоте. Толерогенное действие бифидобактерий младенческих штаммов было продемонстрировано как в экспериментах *in vitro* на культуре кишечного эпителия, так и в клинических исследованиях [21]. Более того, метаболиты комменсалов – КЦЖК (ацетат, бутират) способствуют усилению образования и привлечению в толстую кишку Tr-клеток, усиливая толерогенное действие.

Очевидно, что разные штаммы пробиотиков способны по-разному восприниматься иммунной системой, более того, восприятие каждого из них может быть индивидуально, поскольку зависит от состояния иммунной системы и собственной микробиоты хозяина. Большинство клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что только определенные пробиотические штаммы лактобацилл (*L. rhamnosus GG*, *L. reuteri*, *L. casei*, но не *L. plantarum*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*) и младенческие штаммы бифидобактерий (*B. lactis*, *B. longum*, но не *B. adolescentis*) оказывают стимулирующее воздействие на дендритные клетки кишечника с последующим образованием Tr-клеток и выработкой IL-10, то есть способствуют формированию иммунологической толерантности. Эта селективность объясняется способностью некоторых пробиотических штаммов связывать внутриклеточные молекулы адгезии 3-grabbing non-integrin (DC-SIGN), что облегчает индукцию дендритными клетками образования Tr-клеток [22]. Изменение регулируемого дендритными клетками баланса адаптивного иммунитета под влиянием пробиотиков сопровождается снижением, с одной стороны, провоспалительного ответа (Th1, Th12), с другой – образования Th2 и синтеза IgE [23]. Так, прием *L.rhamnosus GG* в течение 2 недель сопровождался снижением продукции IFN-γ и IL-2, а также IL-4 периферическими Т-лимфоцитами [24].

Примадофилус Детский — ЛАКТОБАЦИЛЛЫ И БИФИДОБАКТЕРИИ ДЛЯ ДЕТЕЙ

- ✓ состав микроорганизмов подобран с учетом состава микрофлоры у детей раннего возраста
- ✓ не содержит лактозу
- ✓ с рождения

СОСТАВ: *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*
В количестве 2×10⁹ в суточной дозе

ПРИМЕНЕНИЕ: Детям с рождения до 1 года – по 0,5 чайной ложки (1,5 г), детям от 1 года до 5 лет – по 1 чайной ложке (3,0 г) 1 раз в день во время еды. Порошок развести в кипяченой остуженной воде, грудном молоке или молочной смеси непосредственно перед употреблением.



Primadophilus.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Пробиотики усиливают образование антител (IgG, IgA, IgM) В-лимфоцитами, этот эффект усиливает иммунный ответ пациента на фоне инфекций и после вакцинаций [26].

Иммуномодулирующее действие пробиотиков раскрывает широкие перспективы для их применения в разных клинических ситуациях. Противовоспалительный эффект, оказываемый пробиотиками, может быть не только локальным, но и системным и сопровождается снижением как желудочно-кишечных, так и внекишечных проявлений воспаления [14].

Показания к назначению

Учитывая многообразие механизмов действия пробиотиков, а также многочисленные работы, доказавшие их эффективность в профилактике и лечении различной патологии, показания к их назначению достаточно широки:

- Острые кишечные инфекции легкой и средней степени тяжести, особенно вирусные – профилактика и лечение
- Антибиотикоассоциированная диарея – профилактика
- Профилактика и лечение функциональных расстройств ЖКТ: синдрома раздраженного кишечника и младенческих кишечных колик.
- Профилактика некротизирующего энтероколита у недоношенных детей
- Инфекция *H. pylori* – в качестве адъювантной терапии
- Воспалительные заболевания кишечника: поучит и язвенный колит – для достижения и поддержание ремиссии

Учитывая различия в составе препаратов пробиотиков и строгие требования, которые предъявляются сегодня к ним, можно рекомендовать к применению у детей лишь те штам-

мы, которые доказали свою клиническую эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях.

ВОЗРАСТНОЙ ВЫБОР ПРОБИОТИКА

Следует учитывать возрастные особенности кишечной микробиоты здорового ребенка и оптимальный выбор в зависимости от цели назначения. Современная линейка пробиотиков Примадофилус предусматривает возможность оптимального выбора штаммов в соответствии с возрастом. В каждом виде Примадофилуса содержатся именно те штаммы лакто- и бифидобактерий, которые соответствуют возрасту пациента. Примадофилус Детский для детей раннего возраста (от 0 до 5 лет) содержит *B. infantis* и *B. longum*, *L. rhamnosus* и *L. acidophilus*. В Примадофилус Джуниор добавлены свойственные для детей более старшего возраста *B. breve*. Примадофилус бифидус для взрослых не содержит младенческих штаммов бифидобактерий, в нем присутствуют *B. longum* и *B. breve*, свойственные взрослым, а также *L. rhamnosus* и *L. acidophilus*. Ни один из видов Примадофилуса не содержит лактозу, что важно для детей с кишечными расстройствами, ввиду возможного развития при патологии кишечника вторичной лактазной недостаточности. Исследования входящих в данный пробиотик штаммов показали его клиническую эффективность и безопасность, поэтому пробиотики Примадофилус могут быть рекомендованы для широкого использования в клинической практике для детей разных возрастных групп.



ЛИТЕРАТУРА

1. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science*, 1965, 147: 747–8.
2. Parker RB. Probiotics, the other half of the antibiotic story. *Animal Nutr Health*, 1974, 29: 4–8.
3. FAO/WHO. Working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2002. <http://ftp.fao.org/esn/food/wgreport2.pdf>.
4. Madsen K, Jijon H, Jeung H et al., DNA from probiotic bacteria exerts anti-inflammatory action on epithelial cells by inhibition of NF- κ B. *Gastroenterology*, 2002, 122: A-64.
5. Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2004, 38: 365–374.
6. Cruchet S, Furoes R, Maruy A et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: A review of literature and recommendations by Latin-American experts. *Pediatr. Drugs*, 2015 Jun, 17(3): 199–216. DOI 10.1007/s40272-015-0124-6.
7. Borchers AT et al. Probiotics and immunity. *J. Gastroenterol.*, 2009, 4: 26–46.
8. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systemic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol.*, 2011, 52(2): 238–250.
9. Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2001, 73(2): 399s–405s.
10. General report of the Scientific Committee on Food of European Commission on the revision of essential requirements of infant formulas and follow-up formulas, 2003. <http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index.en.html>.
11. Mercenier A, Pavan S, Pot B. Probiotics as biotherapeutic agents: present knowledge and future prospects. *Curr. Pharm. Des.*, 2003, 9(2): 175–191.
12. Borriello SP et al. Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria. *Clin Infect Dis*, 2003, 36: 775–780.
13. Karpa KD. Probiotics for Clostridium difficile diarrhea: putting it into perspective. *Ann Pharmacother.*, 2007, 41: 1284–1287.
14. Ng SC, Hart AL, Kamm MA et al. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2009, 15(2): 301–312.
15. Resta-Lenert S, Barrett KE. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection. *Gut*, 2003, 52(7): 988–997.
16. Spinler JK, Tawelchotipatr M, Rognerud CL et al. Human-derived probiotic Lactobacillus reuteri demonstrate antimicrobial activities targeting diverse enteric bacterial pathogens. *Anaerobe*, 2008, 14: 166–171.
17. Juntunen M, Kirjavainen PV, Ouweland AC, Salminen S, Isolauri E. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2001, 8(2): 293–6.
18. Rakoff-Naboum S, Paglino J, Eslami-Varzanch F et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*, 2004, 118: 229–241.
19. Yan F, Polk DB. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277: 50959–50965.
20. Ouweland A, Isolauri E, Salminen S. The role of intestinal microflora for development of the immune system in early childhood. *Eur. J. Nutr.*, 2002, 41(1): 132–137.
21. Righy R, Kamm MA, Knight SC et al. Pathogenic bacteria stimulate colonic dendritic cells to produce pro-inflammatory IL-12 while the response to probiotic bacteria is to produce anti-inflammatory IL-10. *Gut*, 2002, 50: A70.
22. Smits HH, Engering A, van Der KD et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2005, 115: 1260–1267.
23. Houghteling PD, Walker WA. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2015, 60(3): 294–307.
24. Braat H, van Den BJ, van Tol E et al. Lactobacillus rhamnosus induces peripheral hyporesponsiveness in stimulated CD4+ T cells via modulation of dendritic cell function. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004, 80: 1618–1625.
25. Dalmaso G, Cotrez F, Imbert V et al. Saccharomyces boulardii inhibits inflammatory bowel disease by trapping T cells in mesenteric lymph nodes. *Gastroenterology*, 2006, 131: 1812–1825.
26. Fang H, Elina T, Heikki A et al. Modulation of humoral immune response through probiotic intake. *Immunol. Med. Microbiol.*, 2000, 29: 47–52.
27. Ouweland A, Isolauri E, Salminen S. The role of the intestinal microflora for the development of the immune system in early childhood. *Eur. J. Nutr.*, 2002, 41(1): 132–137.
28. Savino F, Cordisco L, Tarasco V et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized double-blind, placebo controlled trial. *Pediatrics*, 2010, 126: 526–533.
29. Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function. *Physiol. Rev.*, 2001, 81: 1031–1064.