

А.В. ГОРЕЛОВ^{1,3}, профессор, чл.-корр. РАН, **Е.В. КАННЕР¹**, к.м.н., **М.Л. МАКСИМОВ²**, д.м.н., **А.С. ЕРМОЛАЕВА³**, к.м.н., **А.А. ВОЗНЕСЕНСКАЯ³**, **К.Н. ДАДАШЕВА⁴**

¹ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва

² Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

⁴ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА:

СОВРЕМЕННЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG И BIFIDOBACTERIUM LONGUM В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

В статье представлены современные данные о составе, становлении и роли кишечной микробиоты. Показана взаимосвязь между изменениями микробиоты кишечника и формированием различных форм патологии. Приведены данные об эффективности профилактического и лечебного действия пробиотических штаммов, наиболее часто используемых в практике педиатра.

Ключевые слова: дети, кишечная микробиота, пробиотики, *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Bifidobacterium longum*, эффективность, безопасность, профилактика.

A.V. GORELOV, Prof., Corr. Member of RAS, E.V. KANNER¹, PhD in medicine, M.L. MAXIMOV², MD, A.S. ERMOLAEVA³, PhD in medicine, A.A. VOZNESENSKAYA³, K.N. DADASHEVA⁴

¹ Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow

² Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)

⁴ M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, State Budget Health Institution

INTESTINAL MICROBIOTA: UPDATED EVIDENCE-BASED DATA ON THE EFFICACY OF LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG AND BIFIDOBACTERIUM LONGUM IN PAEDIATRIC PRACTICE

The article presents updated data on the composition, formation and role of the intestinal microbiota. It shows the relationship between changes in the intestinal microbiota and the formation of various forms of pathology. Data on the effectiveness of the prophylactic and therapeutic effect of probiotic strains, most often used in paediatric practice, are provided.

Keywords: children, intestinal microbiota, probiotics, *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Bifidobacterium longum*, efficacy, safety, prevention.

ВВЕДЕНИЕ

Микрофлора кишечника является одним из основных факторов, определяющих состояние здоровья человека. В процессе эволюции за ней закрепилась роль охранительной системы в отношении повреждающих факторов внешней среды [1, 2]. С развитием науки возрастает понимание роли кишечной микробиоты и ее воздействия на формирование и поддержание здоровья в целом. В настоящее время ученые получают все новые данные о кишечной микробиоте и ее функциях – защитной (от бактерий, вирусов, патогенов), пищеварительной, иммунологической, метаболической, регуляторной (сорбция и выработка витаминов и микроэлементов) [3].

Согласно современным представлениям, здоровая микрофлора характеризуется высоким разнообразием и способностью сопротивляться изменениям под влиянием физиологического стресса. В противоположность этому микрофлора при заболеваниях имеет сниженное видовое разнообразие, в ней меньше «полезных» микробов и/или имеются патобионты [4]. Дисбиоз желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) считается одним из самых важных факторов, влияющих на развитие многих желудочно-

кишечных заболеваний, таких как воспалительные болезни кишечника, синдром раздраженной толстой кишки, рак ободочной и прямой кишки, а также системных заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет, атеросклероз и неалкогольный жировой гепатоз [5, 6].

Дисбиоз желудочно-кишечного тракта считается одним из самых важных факторов, влияющих на развитие многих желудочно-кишечных заболеваний, таких как воспалительные болезни кишечника, синдром раздраженной толстой кишки, рак ободочной и прямой кишки, а также системных заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет, атеросклероз и неалкогольный жировой гепатоз

В последние годы установлены достоверные связи между нарушениями качественного и количественного состава микробиоты кишечника с разнообразной неинфекционной патологией, прежде всего с патологией обмена веществ и аутоиммунными заболеваниями. Многие из этих заболеваний приобретают особую меди-

ко-социальную значимость уже у детей школьного возраста и далее в старших возрастных группах [7, 8].

СТАНОВЛЕНИЕ МИКРОБИОТЫ

В научной литературе имеется несколько точек зрения на формирование кишечной микробиоты плода. Современные методы молекулярной биологии позволили определить наличие следов микроорганизмов в ткани плаценты, амниотической жидкости и у плода. Так, ряд исследователей указывает на то, что колонизация кишечника ребенка начинается уже внутриутробно. Так, в исследованиях Jimenez E. (2008) и соавт. и Hu J. и соавт. (2013) в результате молекулярно-генетического исследования показано преобладание представителей *Bifidobacterium*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcaceae*, *Staphylococcus* в образцах мекония у доношенных детей сразу после рождения ребенка [9, 10]. В последние годы подтверждено, что колонизация кишечника человека может быть начата определенными микробными сообществами *in utero* – в плаценте и амниотической жидкости [11]. Кроме этого, обнаружены корреляции между степенью микробной колонизации и продолжительностью гестации [12].

Применение антибиотикотерапии при родах или в постнатальном периоде, особенно необоснованное, ведет к уменьшению в кишечной микробиоте младенца количества *Bacteroides* и увеличению представителей класса *Clostridia*

В ряде исследований изучалась связь кишечной микробиоты матери со сроком родоразрешения, по итогам которых были продемонстрированы особенности видового состава микроорганизмов. Так, в исследовании Shiozaki A. и соавт. (2014) выявлено относительное снижение количества представителей кластеров *Clostridium* и *Bacteroidetes spp.* при увеличении количества представителей *Lactobacillus* в группе преждевременных родов по сравнению с группой срочных родов [13].

В последние годы установлена значимость способа родоразрешения в определении характера микробной колонизации младенца. Так, по данным M.G. Dominguez-bello и соавт., у новорожденных после естественных родов (*per vias naturalis*) в кишечной микробиоте преобладает род *Bifidobacterium* – *B. longum* и *B. catenulatum spp.* (сходна с микрофлорой влагалища матери), тогда как после кесарева сечения кишечник колонизирован бактериями, выделяемыми из ротовой полости и с кожи медицинского персонала [14]. Родоразрешение путем кесарева сечения лишает новорожденного контакта с микробиотой родовых путей матери.

ВЛИЯНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Несомненно, что антибиотикотерапия оказывает «разрушающее» действие на кишечную микробиоту младенца с самых ранних этапов развития [15].

Применение антибиотикотерапии при родах или в постнатальном периоде, особенно необоснованное, ведет к уменьшению в кишечной микробиоте младенца количества *Bacteroides* и увеличению представителей класса *Clostridia* [16]. Неблагоприятно сказывается антибиотикотерапия кормящих матерей в послеродовом периоде и на микробиоте грудного молока: уменьшается количество бифидо- и лактобактерий в грудном молоке, а в кишечной микробиоте ребенка, соответственно, увеличивается относительное содержание *Clostridium difficile* и *Enterococcus* [17, 18].

РАЗЛИЧИЯ МИКРОБИОТЫ У МЛАДЕНЦЕВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГРУДНОМ ИЛИ ИСКУССТВЕННОМ ВСКАРМЛИВАНИИ

На сегодняшний день сформулирован и достаточно полно обоснован постулат об определяющем влиянии характера питания младенца на его микробиоту, многократно подтверждена значимость грудного вскармливания. Установлено, что грудное молоко имеет собственную микробиоту [19]. В исследовании Backhed F. и соавт. (2015) показано, что при грудном вскармливании в микробиоте кишечника младенца преобладают бифидобактерии; при этом имеет место не только прямой перенос микробиоты грудного молока к ребенку, но и опосредованное влияние на становление микробиоты кишечника других факторов грудного молока – пребиотиков, гормонов, факторов роста, лизоцима, жирнокислотных и белковых компонентов, иммуномодулирующих и противовоспалительных веществ. После прекращения грудного вскармливания «последствие» многих его факторов сохраняется; микробиота кишечника младенца приближается к таковой взрослого к возрасту от 1 года до 3 лет [20]. Также в исследовании продемонстрировано, что к возрасту 4 мес. были отмечены явные различия между детьми на исключительно грудном вскармливании и на искусственном. В микробиоте детей при грудном вскармливании отмечен повышенный уровень микроорганизмов-пробиотиков – *Lactobacillus johnsonii/L. gasseri*, *L. paracasei/L. casei* и *B. longum*. У детей на искусственном вскармливании к 4 мес. повышены уровни *Clostridium difficile*, *Granulicatella adiacens*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter cloacae*, *Bilophila wadsworthia*, что подтверждено исследованиями других авторов [21, 22]. Таким образом, грудное вскармливание обеспечивает преемственность формирования микробных сообществ на первом году жизни с доминированием бифидо- и лактобактерий, при этом микробиом кишечника ребенка сохраняет функциональное сходство с таковым у матери и имеет большее разнообразие, чем при искусственном вскармливании.

РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Роль микробиоты как основного барьера, защищающего организм от проникновения болезнетворных микробов и токсинов, реализуется с участием нескольких механизмов: ингибирования адгезии патогенной флоры к

кишечной слизи (посредством локальных антигенов) [23]; бактериального антагонизма – образования бактериоцинов (антибиотикоподобных веществ); синтеза короткоцепочечных жирных кислот, сдерживающих пролиферацию патогенных и гнилостных микроорганизмов [24]; взаимной молекулярной мимикрии – бактерии приобретают рецепторы и другие антигенные свойства, присущие эпителиальным клеткам кишки, а эпителий кишечника при этом содержит бактериальные антигены [25].

Результаты многих проспективных исследований демонстрируют связь между патологическими изменениями состава кишечной микробиоты у детей грудного возраста и возникновением патологии иммунологической и метаболической природы в старшем возрасте [26–28]. Низкое разнообразие состава кишечной микробиоты у детей является фактором риска развития аллергии, атопического дерматита, экземы, астмы в старшем возрасте [27, 29, 30]. Так, в исследовании, опубликованном в 2016 г. в журнале *Nature* [31], оценивалась взаимосвязь состояния микробиоты кишечника у младенцев в возрасте 1–3 мес. с развитием атопии (в т. ч. бронхиальной астмы) после достижения двухлетнего возраста. Установлено достоверное снижение уровней *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium* и *Akkermansia* и более высокие уровни некоторых грибов.

Выполнены экспериментальные исследования, позволяющие уточнить роль изменений кишечной микробиоты, начиная с детского возраста, в патогенезе последующих эндокринно-метаболических расстройств, что позволяет использовать характеристики микрорейза ЖКТ в качестве предикторов метаболических нарушений, прежде всего избыточного веса [5, 8]. Sekirov I. и соавт. (2010) установлена важная роль кишечной микробиоты в патогенезе метаболического синдрома [8].

Отклонения в видовом составе кишечной микробиоты способны индуцировать воспалительный процесс низкой степени интенсивности в слизистой оболочке толстой кишки, характеризующийся местным и системным повышением уровней основных воспалительных факторов (фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин 1 и интерлейкин 6), что провоцирует развитие метаболических нарушений [32]. Механизмы влияния кишечной микробиоты на развитие ожирения и диабета связывают также с эпигенетическим контролем метаболических процессов и избыточным синтезом конечных продуктов бактериальной ферментации. Измененная микробиота кишечника посредством подавления экспрессии генов способна увеличивать накопление жировой ткани [33]. Обнаружено, что малое количество представителей *Bifidobacterium* в образцах кала младенцев ассоциируется с избыточной массой тела и ожирением у детей в дошкольном возрасте [34]. В связи с обнаруженной способностью кишечной микробиоты пренатального и раннего постнатального периодов программировать состояние здоровья перспективным направлением профилактики представляется использование пробиотиков с первых месяцев жизни у детей с риском развития патологического состава кишечной микробиоты.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ-ПРОБИОТИКОВ

Препараты-пробиотики представляют собой живые микроорганизмы, предназначенные для направленного воздействия на кишечную микробиоту человека [35, 36].

В практической педиатрии использование пробиотиков было начато в 60–70-е годы XX века; за прошедшие десятилетия отечественными и зарубежными исследователями выполнено множество исследований, объясняющих эффективность пробиотиков при различной патологии детского возраста.

Метаанализы рандомизированных контролируемых исследований позволили выработать согласованные рекомендации по применению пробиотиков в профилактике и лечении желудочно-кишечных заболеваний у детей.

Установлено, что эффекты этих препаратов являются штаммоспецифичными, т. е. определяются свойствами конкретного штамма [37].

Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) является одним из наиболее изученных. *L. rhamnosus* относится к роду *Lactobacillus* (семейство *Lactobacillaceae*). Штамм *L. rhamnosus* ATCC 53103 (синонимы *Lactobacillus* GG и LGG) был выделен из кишечника здорового человека в 1983 г. и запатентован в 1985 г. S. Gorbach и B. Goldin (аббревиатура «GG» в наименовании штамма взята от первых букв их фамилий) [38]. В патенте и более поздних публикациях S. Gorbach и B. Goldin подчеркивают, что данный штамм устойчив к воздействию соляной кислоты желудочного сока и желчи, поэтому после приема внутрь *L. rhamnosus* GG остается жизнеспособным при прохождении через ЖКТ, обладает высокой способностью адгезии к эпителию слизистой оболочки кишечника и продуцирует молочную кислоту [39, 40].

Механизмы влияния кишечной микробиоты на развитие ожирения и диабета связывают также с эпигенетическим контролем метаболических процессов и избыточным синтезом конечных продуктов бактериальной ферментации

L. rhamnosus GG на сегодня относится к наиболее изученным штаммам с доказанной клинической эффективностью в профилактике ротавирусной диареи, гастроэнтерита, антибиотикоассоциированной диареи (ААД) [41]. По данным метаанализа, посвященного оценке роли различных пробиотиков в профилактике ААД у детей, использование *L. rhamnosus* GG снижает риск развития диареи на 71% [42].

Интересны исследования, посвященные использованию пробиотиков в профилактике аллергии, при этом самый высокий уровень доказательности у *L. rhamnosus* GG. Так, в ставшем классическим рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании M. Kalliomaki беременные женщины с атопией в семейном анамнезе принимали по две капсулы *L. rhamnosus* GG ATCC 53103

(1×10^{10} КОЕ/сут) или плацебо в течение 2–4 нед. до родов. В последующие 6 мес. матери на фоне лактации и/или младенцы продолжали получать тот же препарат. При обследовании детей в возрасте 2 лет частота случаев экземы составляла 23% в группе, получавшей пробиотик, и 46% в группе плацебо (относительный риск 0,51; $p = 0,0008$). Различия между основной и группой плацебо в отношении частоты экземы у детей оставались значимыми и при повторном обследовании детей через 4 года, и к 7-летнему сроку наблюдения [43].

Метаанализы рандомизированных контролируемых исследований позволили выработать согласованные рекомендации по применению пробиотиков в профилактике и лечении желудочно-кишечных заболеваний у детей

Следует отметить важное место пробиотиков в лечении острых кишечных инфекций у детей. В 2013 г. были опубликованы обновленные результаты метаанализа, посвященного оценке эффективности *L. rhamnosus GG* в лечении острого гастроэнтерита у детей, выполненного исследователями из Медицинского университета Варшавы [44, 45]. Всего критериям включения соответствовали 15 рандомизированных контролируемых исследований с общим числом участников 2963 человека. Комбинированные данные из 11 исследований ($n = 2444$) показали, что *L. rhamnosus GG* достоверно уменьшает продолжительность диареи по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (среднее различие составило 1,05 сут; 95% ДИ от -1,7 до -0,4).

На основании данных многочисленных исследований можно утверждать, что применение пробиотика *L. rhamnosus GG* является целесообразным дополнением к регидратационной терапии в лечении острой инфекционной диареи у детей [46–48].

По результатам крупномасштабного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в Хорватии и посвященного изучению эффективности *L. rhamnosus GG* в профилактике нозокомиальных инфекций ЖКТ и дыхательной системы у 742 госпитализированных детей в возрасте от 1 до 18 лет, оказалось, что в группе использования *L. rhamnosus GG* ($n = 376$) отмечалось снижение относительного риска развития нозокомиальных инфекций ЖКТ на 40% по сравнению с группой плацебо ($n = 366$). Применение лактобактерий также приводило к снижению риска возникновения нозокомиальных инфекций дыхательной системы по сравнению с плацебо на 62%. Таким образом, назначение *L. rhamnosus GG* может быть рекомендовано в качестве эффективного профилактического средства, направленного на снижение риска возникновения нозокомиальных инфекций ЖКТ и дыхательной системы в детских стационарах [49].

У *L. rhamnosus GG* продемонстрированы антагонистические эффекты в отношении многих патогенных микро-

организмов, включая *Streptococcus mutans*. *S. mutans* играет главную роль в разрушении зубов, переводя сахарозу в молочную кислоту [50]. Установлено, что *L. rhamnosus GG* снижает риск развития кариеса на 44% ($p = 0,01$), причем этот эффект был наиболее выражен у детей в возрасте от 3 до 4 лет [51].

В детском же возрасте род *Bifidobacterium* является одним из численно доминирующих в кишечном микробиоценозе [52]. При этом необходимо отметить вид *B. longum*, которому свойственна широкая распространенность как среди детей, так и взрослых. В работе M. Rinne показано, что среди наиболее часто выделяемых из кала грудных детей бифидобактерий первое место занимает *B. longum*. Доказана высокая устойчивость BB536 к действию желудочного сока и желчи; установлено, что этот штамм свободен от антибиотикоустойчивых генов.

B. longum (BB536) активно изучается на протяжении уже более 30 лет. К настоящему времени получен геном BB536 и подтверждена абсолютная безопасность использования этого штамма в детском питании.

Использование BB536 в питании недоношенных детей позволяет сократить сроки колонизации кишечника бифидобактериями и увеличивает их число [53–55].

В клинической практике врачу-педиатру важно правильно выбрать пробиотик, обладающий доказанной эффективностью и безопасностью, с учетом его штаммоспецифичности и возрастных особенностей пациента.

Необходимо с большой осторожностью относиться к применению в период новорожденности пробиотиков, не предназначенных для детей раннего возраста. Использование таких штаммов может быть не только бесполезно, но и потенциально опасно развитием некротизирующего энтероколита. Штаммоспецифичность эффектов пробиотических бактерий, недостаточная изученность многих из них диктуют необходимость обдуманного применения живых бактерий у детей с учетом данных об их эффективности и безопасности.

***L. rhamnosus* и *B. longum* являются компонентами пробиотического комплекса Аципол® Малыш, предназначенного для детей с рождения. Капли Аципол® Малыш специально разработаны для новорожденных, их действие обусловлено положительными свойствами входящих в состав активных компонентов: *L. rhamnosus (LGG)* 1 млрд КОЕ и *B. longum* 500 млн КОЕ**

L. rhamnosus и *B. longum* являются компонентами пробиотического комплекса Аципол® Малыш, предназначенного для детей с рождения. Капли Аципол® Малыш специально разработаны для новорожденных, их действие обусловлено положительными свойствами входящих в состав активных компонентов: *L. rhamnosus (LGG)* 1 млрд КОЕ и *B. longum* 500 млн КОЕ. Данный состав продукта (или БАД), включающий пробиотические штаммы с экспериментально и клинически доказанной эффективностью и безопасностью, идеально подходит для детей с

рождения, так как именно первые месяцы жизни младенца являются самыми решающими в становлении оптимального состава кишечной микробиоты. Дети 2-го полугодия жизни и дети раннего возраста в связи с увеличением контактов и риском контаминации пищи и предметов окружающей среды также подвержены развитию кишечных инфекций и нуждаются в дополнительной защите.

Когда речь идет о положительном влиянии пробиотиков на организм человека, нужно учитывать такой важный критерий, как дозировка пробиотического штамма. Нижний порог ежедневной нормы, который смог бы оказать положительное влияние на здоровье, составляет 1×10^8 КОЕ/день. Положительное влияние на здоровье этой дозы продемонстрировано в исследованиях, посвященных респираторным инфекциям [56], а также кариесу [57] среди детей, употреблявших обогащенное *L. rhamnosus* GG молоко; также в исследованиях, посвященных хронической диарее среди детей, употреблявших раствор для регидратации, содержащий *L. rhamnosus* GG в виде порошка [58]. Кроме дозировки пробиотической культуры, важно также учитывать и показания к применению, поскольку существуют указания на то, что ежедневная норма зависит от состояния здоровья пациента. Благодаря комплексному составу Капли Аципол® Малыш, содержащие *L. rhamnosus* и *B. longum*, возможно принимать в разных ситуациях, свя-

занных с нарушением микрофлоры. Капли Аципол® Малыш могут применяться для снижения риска функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, для поддержания и восстановления кишечной микрофлоры при вирусной или бактериальной диарее, поддержания нормальной функции иммунной системы, снижения риска атопического дерматита у детей, а также для коррекции нарушений микробиоценоза кишечника при гастроэнтерологических заболеваниях и при функциональных расстройствах органов пищеварения. Терапевтический курс пробиотического комплекса составляет 14 дней.

Капли Аципол® Малыш после вскрытия не требуют хранения в холодильнике, действие пробиотика сохраняется в течение 3 недель после вскрытия флакона при комнатной температуре. Удобная крышечка-дозатор позволяет легко отмерить 5 капель суспензии, необходимых ребенку 1 раз в день.

Особое значение имеет благоприятный профиль безопасности лакто- и бифидобактерий, входящих в состав пробиотического комплекса Аципол® Малыш, что позволяет широко применять данные пробиотические микроорганизмы на 1-м году жизни ребенка.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

Мой первый пробиотик!

- Натуральные живые бактерии**
- Здоровая микрофлора**
- Регулярный стул и комфортное пищеварение**
- Способствует укреплению иммунитета**
- Для спокойного сна***
- Всего 5 капель в день**

сделано в Европе

не содержит лактозу

без красителей

без глютена

удобство дозирования

Комплексное действие: *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 1×10^8 КОЕ, *Bifidobacterium longum* CCT 7894 5×10^8 КОЕ

- перед применением флакон необходимо встряхнуть для равномерного смешивания пробиотиков с маслом
- вскрытый флакон можно хранить 21 день вне холода
- можно смешать с соком или молоком

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

*Способствует нормализации микрофлоры малыша и спокойному сну, см. листок-вкладыш NAA01.01.ES.Ф.000256.09.17 26.09.2017

otc Pharm
acipol.ru

ЛИТЕРАТУРА

- Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*, 2012, 148(6): 1258–1270. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.035.
- Cabreiro F, Gems D. Worms need microbes too: microbiota, health and aging in *Caenorhabditis elegans*. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(9): 1300–1310. doi: 10.1002/emmm.201100972.
- Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(8): 506–514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
- Chan YK, Estaki M, Gibson DL. Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. *Ann Nutr Metab*, 2013, 63(Suppl 2): 28–40. doi: 10.1159/000354902.
- Peris-Bondia F, Latorre A, Artacho A, et al. The active human gut microbiota differs from the total microbiota. *PLoS One*, 2011, 6(7): e22448. doi: 10.1371/journal.pone.0022448.
- Fava F, Danese S. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: friend of foe? *World J Gastroenterol*, 2011, 17(5): 557–566. doi: 10.3748/wjg.v17.i5.557.
- Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet*, 2003, 361(9356): 512–519. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12489-0.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*, 2010, 90(3): 859–904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009
- Jimenez E, Marin M, Martin R, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol*, 2008, 159(3): 187–193. doi: 10.1016/j.resmic.2007.12.007.
- Hu J, Nomura Y, Bashir A, et al. Diversified microbiota of meconium is affected by maternal diabetes status. *PLoS One*, 2013, 8(11): e78257. doi: 10.1371/journal.pone.0078257.
- Collado MC, Rautava S, Aakko J, et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*, 2016, 6: 23129. doi: 10.1038/srep23129.
- DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2012, 17(1): 2–11. doi: 10.1016/j.siny.2011.10.001.
- Shiozaki A, Yoneda S, Yoneda N, et al. Intestinal microbiota is different in women with preterm birth: results from terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *PLoS One*, 2014, 9(11): e111374. doi: 10.1371/journal.pone.0111374.
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(26): 11971–11975. doi: 10.1073/pnas.1002601107.
- Biedermann L, Rogler G. The intestinal microbiota: its role in health and disease. *Eur J Pediatr*, 2015, 174(2): 151–167. doi: 10.1007/s00431-014-2476-2
- Chu D, Ma J, Prince A, et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med*, 2017, 23(3): 314–326. doi: 10.1038/nm.4272.
- Fouhy F, Guinane C, Hussey S, et al. High-throughput sequen cing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(11): 5811–5820. doi: 10.1128/aac.00789-12.
- Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2009, 56(1): 80–87. doi: 10.1111/j.1574-695x.2009.00553.x.
- Fernandez L, Langa S, Martin V, et al. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res*, 2013, 69(1): 1–10. doi: 10.1016/j.phrs.2012.09.001.
- Backhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(6): 852. doi: 10.1016/j.chom.2015.05.012.
- Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe*, 2011, 17(6): 478–482. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.009.
- Penders J, Vink C, Driessen C, et al. Quantification of *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli* and *Clostridium difficile* in faecal samples of breast-fed and formula-fed infants by real-time PCR. *FEMS Microbiol Lett*, 2005, 243(1): 141–147. doi: 10.1016/j.femsl.2004.11.052.
- Fons M, Gomez A, Karjalainen T. Mechanisms of colonization and colonization resistance of the digestive tract. *Microbiol Ecol Health Dis. Suppl*, 2000, 2: 240–246.
- Ardatskaya MD, Dubinin AV, Minushkin ON. *Terapevticheskii Arkhiv – Therapeutic Archive*, 2001, 2: 67–72.
- Yaeshima T. Benefits of bifidobacteria to human health. *Bulletin of the IDF*, 1996, 313: 36–42.
- Johansson M, Sjogren Y, Persson J, et al. Early colonization with a group of *Lactobacilli* decreases the risk for allergy at five years of age despite allergic heredity. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23031. doi: 10.1371/journal.pone.0023031.
- Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(3): 646–652.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.060.
- Samuel B, Gordon J. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archaeal-bacterial mutualism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(26): 10011–10016. doi: 10.1073/pnas.0602187103.
- Abrahamsson T, Jakobsson H, Andersson A, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(2): 434–440.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.025.
- Ismail I, Oppedisano F, Joseph S, et al. Reduced gut microbial diversity in early life is associated with later development of eczema but not atopy in high-risk infants. *Pediatr Allergy Immunol*, 2012, 23(7): 674–681. doi: 10.1111/j.1599-3038.2012.01328.x.
- Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multi-sensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med*, 2016, 22(10): 1187–1191. doi: 10.1038/nm.4176
- Isolauri E. Microbiota and obesity. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*, 2017, 88: 95–105. doi: 10.1159/000455217.
- Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(44): 15718–15723. doi: 10.1073/pnas.0407076101.
- Kalliomaki M, Collado M, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87(3): 534–538.
- who.int [Internet]. Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. London, Ontario, Canada, 2002. 11 p. [cited 2017 Jun 29]. Available from: http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf.
- Huff BA. Caveat emptor. «Probiotics» might not be what they seem. *Can Fam Physician*, 2004, 50: 583–587.
- Presti I, D'Orazio G, Labra M, et al. Evaluation of the probiotic properties of new *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains and their in vitro effect. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2015, 99(13): 5613–5626. doi: 10.1007/s00253-015-6482-8.
- Silva M, Jacobus NV, Deneke C et al. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain. *Antimicrob Agents Chemother*, 1987, 31(8): 1231–3.
- Gorbach SL, Goldin BR. *Lactobacillus* strains and methods of selection. US Patent. N 4839281.
- Conway PL, Gorbach SL, Goldin BR. Survival of lactic acid bacteria in the human stomach and adhesion to intestinal cells. *J Dairy Sci*, 1987, 70(1): 1–12.
- Issa I, Moucari R. Probiotics for antibiotic-associated diarrhea: Do we have a verdict? *World J Gastroenterol*, 2014 Dec 21, 20(47): 17788–17795.
- Johnston BC, Supina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ*, 2006, 175(4): 377–83.
- Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2007 Apr, 119(4): 2019–21.
- Szajewska H, Skorka A, Ruszczynski M, Gieruszczak-Bialek D. Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute gastroenteritis in children – updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(5): 467–476.
- Усенко Д.В., Плоскирева А.А., Горелов А.В. Острые кишечные инфекции у детей в практике педиатра: возможности диагностики и терапии. *Вопросы современной педиатрии*, 2014, 13(3): 12–20. / Usenko DV, Ploskireva AA, Gorelov AV. Acute intestinal infections in children in pediatric practice: the possibilities of diagnosis and therapy. *Voprosi Sovremennoi Pediatrii*, 2014, 13 (3): 12–20. doi: 10.1371/journal.pone.0023031.
- Raza S, Graham SM, Allen SJ et al. *Lactobacillus* GG promotes recovery from acute nonbloody diarrhea in Pakistan. *Pediatr Infect Dis J*, 1995, 14(2): 107–111.
- Huang J, Bousvaros A, Lee J et al. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children, a meta-analysis. *Dig Dis Sci*, 2002, 47(11): 2625–34.
- Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM et al. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a metaanalysis. *Pediatrics*, 2002, 109(4): 678–84.
- Hojsak I, Abdovic S, Szajewska H et al. *Lactobacillus* GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatrics*, 2010, 125(5): e1171–7.
- Loesche WJ. Microbiology of dental decay and periodontal disease. In: Baron's Medical Microbiology (4th Ed). University of Texas Medical Branch, 1996.
- Nase L, Hatakka K, Savilahti E et al. Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res*, 2001, 35(6): 412–20.
- Turroni F, Berry D, Ventura M. Editorial: Bifidobacteria and Their Role in the Human Gut Microbiota. *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7: 2148.
- Bennet R, Nord CE, Zetterstrom R. Transient colonization of the gut of newborn infants by orally administered bifidobacteria and lactobacilli. *Acta Ped*, 1992, 81: 784–787.
- Akiyama K, Shimada M, Ishizeki S et al. Effects of administration of *Bifidobacterium* in extremely premature infants: development of intestinal microflora by orally administered *B. longum*. *Acta Neonatologica Japonica*, 1994, 30: 257–263.
- Uhlemann M, Heine W, Mohr C et al. Effects of oral administration on intestinal microflora in premature and newborn infants. *Z Geburtshilfe Neonatal*, 1999, 203: 213–217.
- Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, Meurman JH, Poussa T, Nase L, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ*, 2001, 322: 1527-9.
- Näse L, Hatakka K, Savilahti E, Saxelin M, Ponka A, Poussa T, et al. Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res*, 2001, 35: 412-20.
- Basu S, Chatterjee M, Ganguly S, Chandra PK. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG in persistent diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol*, 2007a, 41: 756-60.