

Влияние функциональных ингредиентов продуктов детского питания на иммунитет

О.Н. Комарова✉, ORCID: 0000-0002-3741-8545, e-mail: komarovadoc@yandex.ru

А.И. Хавкин, ORCID: 0000-0001-7308-7280, e-mail: gastropedclin@gmail.com

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Резюме

С целью предупреждения развития хронических заболеваний, в т. ч. сердечно-сосудистых, избыточной массы тела и ожирения, сахарного диабета, онкологической и аллергической патологии, необходимо придерживаться сбалансированного рациона питания с раннего возраста, с включением функциональных ингредиентов, среди которых пищевые волокна, витамины и витаминоподобные соединения, минеральные вещества, полиненасыщенные жирные кислоты, пребиотики и пробиотики. Сочетанное обогащение молочных продуктов пребиотиками и пробиотиками способствует суммированию их положительных эффективных влияний. Отмечено улучшение выживаемости пробиотических микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Было показано, что дополнение рациона питания пребиотиками и пробиотиками способствует изменению композиции кишечной микробиоты в сторону более сбалансированной структуры, благодаря чему достигается повышение барьерной функции кишечника и формирование оптимальных иммунных взаимодействий. Общие эффекты пребиотиков и пробиотиков включают поддержание гомеостаза и целостности слизистой оболочки кишечника, обеспечение колонизационного потенциала в отношении патогенов, продукцию короткоцепочечных жирных кислот и витаминов, метаболизм желчных кислот, регулирование транзита по ЖКТ, увеличение регенерации энтероцитов. Наиболее часто используется в питании человека комбинация бифидобактерий или лактобактерий с фруктоолигосахаридами в синбиотических продуктах. В проведенном нами исследовании пациентам в возрасте от 8 до 18 мес., реконвалесцентам острого респираторного заболевания, по поводу которого назначалась антибактериальная терапия, в течение 3 мес. включали в питание питьевые йогурты, обогащенные *Bifidobacterium Lactis BB12* и инулином. Включение йогуртов в рацион питания детей способствовало нормализации состава кишечной микробиоты после антибактериальной терапии, а также укреплению иммунитета за счет стимуляции синтеза защитных факторов – секреторного иммуноглобулина А и лизоцима.

Ключевые слова: пробиотики, пребиотики, синбиотики, инулин, микробиота, функциональные пищевые продукты, иммунная система, антибиотики

Для цитирования: Комарова О.Н., Хавкин А.И. Влияние функциональных ингредиентов продуктов детского питания на иммунитет. *Медицинский совет*. 2019;(17):37-44. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-37-44.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Influence of functional ingredients of baby food on immunity

Oksana N. Komarova✉, ORCID: 0000-0002-3741-8545, e-mail: komarovadoc@yandex.ru

Anatoliy I. Khavkin, ORCID: 0000-0001-7308-7280, e-mail: gastropedclin@gmail.com

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya Str., Moscow, 125412, Russia

Abstract

In order to prevent the development of chronic diseases, including cardiovascular diseases, overweight and obesity, diabetes mellitus, cancer and allergic pathology, it is necessary to adhere to a balanced diet from an early age, with the inclusion of functional ingredients, including dietary fiber, vitamins and vitamin-like compounds, minerals, polyunsaturated fatty acids, prebiotics and probiotics. Combined enrichment of dairy products with prebiotics and probiotics helps to combine their positive and effective impacts. There has been an improvement in the survival of probiotic microorganisms in the gastrointestinal tract (GIT). It has been shown that the addition of prebiotics and probiotics to the diet helps to change the composition of the intestinal microbiota towards a more balanced structure, thereby increasing the barrier function of the intestine and the formation of optimal immune interactions. The general effects of prebiotics and probiotics include maintaining homeostasis and integrity of the intestinal mucosa, providing colonization potential for pathogens, production of short-chain fatty acids and vitamins, metabolism of bile acids, regulation of transit through the gastrointestinal tract, and increased regeneration of enterocytes. The combination of bifidobacteria or lactobacteria with fructo-oligosaccharides in symbiotic products is most commonly used in human nutrition. In our study, patients aged 8 to 18 months, reconvalescents of acute respiratory disease for which antibacterial therapy was prescribed, included in their diet for 3 months drinking yoghurts enriched with *Bifidobacterium Lactis BB12* and inulin. Inclusion of yoghurt in the diet of children contributed to the

normalization of intestinal microbiota composition after antibacterial therapy, as well as strengthening immunity by stimulating the synthesis of protective factors - secretory immunoglobulin A and lysozyme.

Keywords: probiotics, prebiotics, synbiotics, inulin, microbiota, functional food products, immune system, antibiotics

For citation: Komarova O.N., Khavkin A.I. Influence of functional ingredients of baby food on immunity. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):37-44. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-37-44.

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

ВВЕДЕНИЕ

В современном обществе отмечается неуклонное прогрессирование хронических заболеваний, в т. ч. сердечно-сосудистых, избыточной массы тела и ожирения, сахарного диабета, онкологической и аллергической патологии. К формированию заболеваний предрасполагает, с одной стороны, повышенное потребление энергии и рафинированных пищевых продуктов с последующим снижением на этом фоне в рационе питания эссенциальных макро- и микронутриентов, витаминов. С другой стороны, в условиях загрязнения окружающей среды возможно употребление со свежими продуктами токсинов, патогенов, а также пищевых добавок. С целью предупреждения развития хронических заболеваний необходимо придерживаться сбалансированного рациона питания с раннего возраста. Детям, по аналогии со взрослыми, следует ограничивать в диете сахар, соль, жир и, напротив, обогащать рацион питания сложными углеводами, фруктами, овощами, включать функциональные пищевые продукты (ФПП). ФПП предназначены для употребления в составе обычного рациона, но в отличие от продуктов массового использования содержат функциональные ингредиенты, оказывающие положительное физиологическое воздействие на организм. Важно отметить, что ФПП не относятся к категории лекарственных препаратов и лечебной пищи, хотя и используются для улучшения функционирования систем организма и укрепления здоровья человека [1]. Они занимают промежуточное место между обычными продуктами, изготовленными по традиционной технологии, и продуктами лечебного питания.

С точки зрения здорового питания к ФПП относятся натуральные пищевые продукты, содержащие в своем составе большое количество природных функциональных ингредиентов [1]: например, рыбий жир, который является источником полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), или корень цикория – природный источник инулина и т. д.

Группа продуктов, из которых извлекаются вредные компоненты, например, сахароза, натрий, холестерин, также относится к функциональным.

Эксперты Всемирной организации здравоохранения считают, что с целью сохранения здоровья в будущем показано исключительно грудное вскармливание до 6 мес. и далее до 2 лет или дольше в сочетании с введением сбалансированного прикорма ребенку. В детском питании особенно актуальны пищевые продукты, допол-

нительно обогащенные безопасными, научно обоснованными функциональными ингредиентами в дозах, близких к оптимальным, физиологическим, которые способствуют улучшению здоровья ребенка. Такими функциональными ингредиентами являются пищевые волокна, витамины, в т. ч. витамины и витаминоподобные соединения, обладающие свойствами антиоксидантов (β -каротин, токоферолы, дигидрохверцетин и др.), минеральные вещества (например, кальций, железо, йод), ПНЖК, пребиотики и пробиотики.

Как правило, функциональными ингредиентами обогащаются соки и напитки, продукты на зерновой и жировой основе, а также молоко и молочные продукты. Молочные продукты являются источником кальция, их функциональные свойства можно повысить за счет добавления в них жирорастворимых витаминов А, D, Е, минеральных веществ, пребиотиков и пробиотиков. Среди молочных продуктов особое внимание уделяется пробиотическим.

Пробиотические продукты могут содержать один или несколько штаммов микроорганизмов, чаще всего лакто- и бифидобактерии, стрептококки, энтерококки.

На роль пробиотиков-кандидатов отбираются штаммы, признанные безопасными, имеющие статус GRAS (Generally Regarded As Safe, применяется в США) и/или QPS (Qualified Presumption of Safety). Концепция QPS принята в Европе и включает дополнительные критерии оценки безопасности бактериальных добавок, в т. ч. историю безопасного применения и отсутствие риска приобретенной резистентности к антибиотикам [2, 3].

В ФПП используются пробиотики, имеющие многочисленные полезные функции в организме человека. Их главным преимуществом является воздействие на кишечную микробиоту хозяина таким образом, чтобы обеспечить правильный баланс между патогенами и бактериями, которые необходимы для нормального функционирования организма [4, 5].

АНТАГОНИСТИЧЕСКАЯ СПОСОБНОСТЬ ПРОБИОТИКОВ

Важной функцией пробиотиков является противодействие активности патогенной кишечной микробиоты, поступающей из загрязненных пищевых продуктов и окружающей среды. Как известно, многие вирусные, бактериальные или протозойные патогены колонизируются на поверхности слизистой оболочки кишечника, прежде чем проникнуть во внутреннюю среду организма и

вызвать заболевание. В свою очередь, пробиотические бактерии способны «прилипнуть» к эпителиальным клеткам, блокируя патогенные микроорганизмы. Этот механизм – адгезия оказывает важное влияние на состояние здоровья человека. Кроме подавления патогенов адгезия пробиотических микроорганизмов способствует повышению барьерной функции кишечника и формированию иммунных взаимодействий. Адгезия может вызвать сигнальный каскад, приводящий к иммунологической модуляции, способствуя прямой или косвенной (через эпителиальные клетки) активации иммунологических клеток. Этот эффект играет важную роль в профилактике и лечении инфекционных заболеваний, а также при хроническом воспалении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [5]. Таким образом, адгезия является важным механизмом в создании колонизационного потенциала в ЖКТ. В исследованиях *in vitro* показана способность некоторых пробиотических штаммов к адгезии, а также к подавлению выделенных потенциальных патогенов в иммобилизованной кишечной слизи. Например, пробиотический штамм *Bifidobacterium Lactis BB12* (BB12®) показал высокую способность к адгезии и подавлению широкого спектра бактериальных патогенов, таких как *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium histolyticum*, *C. difficile*, *E. coli* K2, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Candida albicans*, *L. monocytogenes*, *S. enterica* serovar *Typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *E. aerogenes*. При этом BB-12® демонстрировал незначительное подавление *C. histolyticum*, *S. enterica* и *S. aureus*. Возможно, высокая антагонистическая активность BB-12® обусловлена продукцией уксусной и молочной кислоты, поскольку молочная кислота снижает pH в кишке и предотвращает пролиферацию патогенных бактерий [6, 7]. Кроме того, пробиотические бактерии, как лакто-, так и бифидобактерии, участвуют в деконъюгации желчных кислот. Деконъюгированные желчные кислоты проявляют более сильный антибактериальный эффект, чем соли желчи, продуцируемые в организме [5, 8].

В исследовании *in vitro* определялись адгезивные свойства пяти пробиотиков и их сочетаний в кишечной слизи младенцев во время и после ротавирусной диареи, а также у здоровых детей. Среди изучаемых штаммов BB-12® продемонстрировал превосходные адгезивные свойства у 31% здоровых детей и у 26,1% младенцев после инфицирования. Таким образом, не было отмечено существенного влияния ротавирусной диареи на адгезивную способность штамма, что показывает целесообразность и необходимость его применения при данной инфекции [9].

ПРОБИОТИКИ И АНТИБИОТИКИ

Положительный эффект пробиотиков отмечен в восстановлении естественной микробиоты после антибактериальной терапии. Как известно, после проведения антибиотикотерапии снижается экспрессия Toll-подобных рецепторов (TLRs) в макрофагах, что приводит к нарушению иммунного ответа на полисахариды стенок кишечных бактерий. Таким образом, при антибиотикотерапии,

с одной стороны, снижается антимикробная активность, с другой стороны – активность иммунокомпетентных клеток [10, 11].

К сожалению, помимо обоснованного применения антибактериальной терапии по причине болезни человек постоянно подвергается субтерапевтическому действию антибиотиков, применяемых в сельском хозяйстве, при употреблении традиционных продуктов питания. Такое воздействие способствует неблагоприятным сдвигам в составе кишечной микробиоты и приводит к нарушению ряда защитных факторов.

Употребление пробиотического продукта может предупредить и уменьшить степень выраженности побочных эффектов при лечении антибиотиками, а также способствовать восстановлению кишечной микробиоты. Так, в исследовании B.S. Sheu et al. 23 160 пациентов, инфицированных *H. pylori*, были рандомизированы на 2 группы: получающие и не получающие на фоне антихеликобактерной терапии ферментированное молоко, содержащее BB-12® и *Lactobacillus acidophilus*-5®. В результате показано уменьшение числа общих побочных эффектов (рвота, запор, диарея, металлический вкус во рту) в группе, получавшей пробиотический продукт. В этой группе была значительно выше и частота эрадикации *H. pylori*, отмечено восстановление микробиоты кишечника (по уровню бифидобактерий в кале) за 4 нед., в отличие от контрольной группы [12].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРОБИОТИКОВ С КЛЕТКАМИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Пробиотики участвуют в местных и системных иммунных реакциях, оказывая влияние на эпителиальные, дендритные клетки, Т-клетки, в т. ч. регуляторные Т- (T-reg) клетки, моноциты/макрофаги, иммуноглобулины А (IgA), продуцируемые В-клетками, естественные клетки-киллеры. Таким образом, пробиотики могут изменить мукозальный иммунитет [13].

Пробиотические бактерии влияют на клетки кишечного эпителия через TLRs – TLR2 и TLR4. В результате такого взаимодействия происходит стимуляция продукции различных цитокинов, например, IL-10 и трансформирующего фактора роста β, которые подавляют апоптоз эпителиальных клеток и усиливают их регенерацию [14].

Известно, что контакты здоровой кишечной микробиоты с дендритными клетками предотвращают избыточную активацию ядерного фактора (NF-κβ) и снижают продукцию провоспалительных цитокинов.

Пробиотические бактерии также оказывают влияние на дендритные клетки, которые являются антиген-презентирующими. Дендритные клетки способны распознавать различные бактерии и реагировать на них, связывая врожденную иммунную систему с адаптивным иммунным ответом и развивая Т- и В-клеточные ответы [15–17]. Кроме того, некоторыми пробиотиками индуцируются Тreg-клетки, которые оказывают противовоспалительное действие [18].

В нескольких исследованиях был продемонстрирован иммуномодулирующий эффект 12 штаммов *Bifidobacterium*. Влияние на процесс созревания дендритных клеток, полученных из человеческих моноцитов, изучалось *in vitro*. Кроме того, оценивали пролиферацию мононуклеарных клеток периферической крови и экспрессию цитокинов. Выявлено, что штамм BB-12® способен индуцировать созревание дендритных клеток. Экспрессия цитокинов в значительной степени варьировалась в зависимости от штамма, однако BB-12® продемонстрировал индукцию IL-12 и TNF-α в высокой степени и IL-10 в низкой степени. В мононуклеарах BB-12® индуцировал высокие уровни IL-10, IFN-γ и TNF-α [19].

По данным рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования T. Taipale et al. у 109 детей в возрасте от 2 до 8 мес., получавших BB-12®, наблюдалось уменьшение частоты (на 31%) и длительности респираторных инфекций [20]. Другое клиническое исследование также показало уменьшение частоты острых инфекций в младенчестве. В этом исследовании младенцы до 2 мес. были рандомизированы на 2 группы – получающие смеси с пробиотиками (BB-12® и LGG®) и плацебо. Продолжительность наблюдения составила 12 мес. Заболеваемость инфекциями и применение антибиотиков в возрасте 7 мес. были ниже в группе, получающей пробиотики, по сравнению с группой плацебо. В течение первого года жизни у младенцев, получавших пробиотики, также было меньше рецидивирующих респираторных инфекций [21]. Очевидно, добавление BB-12® повышает сопротивляемость организма обычным инфекциям путем усиления специфического иммунного ответа.

Отмечена также способность пробиотиков увеличивать количество антител к IgA, что приводит к купированию вирусной инфекции. В работе S. Parvez et al. была подтверждена эффективность пробиотических штаммов в терапии нозокомиальных, не нозокомиальных и вирусных диарей [22].

В предотвращении микробной транслокации через эпителиальный барьер принимает непосредственное участие секреторный IgA (sIgA), который связывается с бактериями, находящимися в просвете кишечника [23]; sIgA также влияет на баланс иммунных и метаболических путей в кишечном эпителии через микробиотозависимый механизм [24]. В отсутствие IgA возникает сдвиг в сторону экспрессии генов, участвующих в защите организма-хозяина, отвечающих за чрезмерную продукцию анти-микробных белков и формирование провоспалительных реакций с целью компенсации дефицита компартментализации микробов через sIgA. В отличие от этого, когда присутствует IgA, кишечная микробиота изменяет экспрессию генов, участвующих в метаболизме и хранении липидов; в результате происходит сдвиг в сторону микробиото-иммунно-метаболического ответа, который является основополагающим для гомеостаза [24].

Таким образом, доказано, что здоровая микробиота способствует продукции sIgA, повышает целостность кишечного барьера за счет экспрессии генов, ответ-

ственных за продукцию белков плотных сочленений, и увеличивает пролиферацию клеток кишечного эпителия.

В исследовании на крысах был обнаружен повышенный уровень кишечного IgA после введения в рацион синбиотического препарата, содержащего *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium Lactis*, а также инулин и олигофруктозу в качестве пребиотиков [25].

В исследовании, проведенном А.И. Хавкиным и соавт. в 2018 г., пациенты в возрасте от 8 до 18 мес. находились на стационарном лечении с диагнозом «острая респираторная инфекция» и получали курс антибактериальной терапии [26]. После выписки из стационара основной группе пациентов (30 человек) было рекомендовано употребление йогурта питьевого «ФрутоНяня», обогащенного пребиотиками и пробиотиками, по 200 мл 1 р/сут в течение 90 ± 1 день (3 мес.). Пребиотический компонент йогурта представлен инулином, пробиотический – BB-12®. Контрольная группа включала 30 пациентов, которые не получали данный продукт после выписки. Анализ полученных данных показал, что у всех детей увеличилась концентрация sIgA в слюне, причем в основной группе на фоне диетотерапии с использованием йогурта она достигла средних или высоких значений. Средний показатель sIgA в группе сравнения был достоверно ниже, чем у детей, получавших йогурт ($p < 0,05$). У детей, получавших диетотерапию с включением в рацион йогурта, в 6 раз увеличилась концентрация лизоцима, в то время как в группе сравнения этот показатель практически не изменялся. Рост уровня лизоцима можно объяснить усилением синтеза эндогенного лизоцима клетками слизистой кишечника под воздействием пробиотического штамма бактерий, содержащегося в кисломолочном продукте ($p < 0,05$). Таким образом, анализ полученных данных показал, что ежедневное употребление детских неадаптированных кисломолочных продуктов – йогуртов питьевого «ФрутоНяня», обогащенных пребиотиками и пробиотиками, способствует нормализации состава микрофлоры после антибактериальной терапии, а также укрепляет иммунитет, стимулируя синтез защитных факторов – sIgA и лизоцима.

По данным M. Olivares, применение диеты, обедненной ферментированными продуктами, вызывало значительное снижение содержания лактобактерий и короткоцепочечных жирных кислот в стуле. Кроме того, через 2 нед. диеты наблюдалось снижение фагоцитарной активности лейкоцитов, что могло негативно сказаться на способности организма к защите от инфекций [27].

ПРЕБИОТИКИ И СИНБИОТИКИ

Сочетанное обогащение молочных продуктов такими функциональными ингредиентами, как пребиотики и пробиотики способствует суммированию их положительных эффективных влияний [1]. Пробиотик активен в тонкой и толстой кишке, а действие пребиотика наблюдается преимущественно в толстой кишке, поэтому сочетание этих двух факторов может иметь синергический эффект. Для описания комбинации синергически действующих

пробиотиков и пребиотиков используется термин «синбиотик» [28].

Одной из основных целей данного вида комбинирования является улучшение выживаемости пробиотических микроорганизмов в ЖКТ. В литературе есть указания на то, что благодаря использованию пребиотиков пробиотические микроорганизмы приобретают более высокую толерантность к условиям окружающей среды, в т. ч.: оксигенации, pH и температуре в кишечнике [29].

Влияние пребиотиков на ЖКТ является разносторонним. Основное свойство пребиотиков – способность изменять состав и активность кишечной микробиоты. Являясь неперевариваемыми компонентами пищи, при введении в ЖКТ они избирательно стимулируют рост и/или активируют метаболизм физиологической кишечной микробиоты, оказывая тем самым благоприятное воздействие на здоровье хозяина [30].

Существует несколько классов неперевариваемых олигосахаридов: состоящих из остатков фруктозы – фруктоолигосахариды (ФОС), в т. ч. инулин; из остатков глюкозы – глюкоолигосахариды; из остатков галактозы – галактоолигосахариды (ГОС); а также олигосахариды из растительных клеточных стенок, бобов сои, молочной сыворотки. ФОС (фруктаны) составляют самую разнообразную категорию пребиотиков. Эти соединения могут быть получены синтетическим путем, но встречаются и в растительных продуктах, включая корень цикория, артишок, пшеницу, лук, спаржу, агаву и банан [31].

Как известно, ферменты человека не способны переваривать большинство пребиотиков. Например, в пищеварительной системе человека отсутствует бета-гликозидаза – фермент, расщепляющий бета-гликозидные связи сложных сахаров и превращающий их в простые сахара, легко усваиваемые организмом. По данным B.L. Cantarel et al., было выявлено всего менее 20 гликозидаз в геноме человека [32]. Дegradaция пребиотиков происходит под воздействием гликозидаз, вырабатываемых сахаролитическими анаэробными микроорганизмами микрофлоры кишечника. Например, неперевариваемые олигосахариды помимо β -галактозидазы расщепляются α -фукозидазой, α -сиалидазой, лакто-*N*-биоцидазой и β -*N*-ацетилгексозаминидазой [32]. Так, исследование E. Alvaro et al. наглядно демонстрирует повышение активности галактозидазы и популяции *Bifidobacterium* в пищеварительном тракте индивидуумов, употреблявших йогурт с закваской *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *Bulgaricus* в объеме 200 мл в день, по сравнению с теми, кто этот продукт не употреблял [33].

Таким образом, метаболизация диетических полисахаридов желудочно-кишечными бактериями является примером симбиотической связи между хозяином и микробиотой. Более того, эти отношения зависят от наличия субстрата (пребиотика), употребляемого хозяином, и его последующего метаболизма и, как следствие, микробного роста. Бактерии различаются по способности метаболизировать диетические полисахариды или олигосахариды. Некоторые бактерии содержат множество различных ферментов, которые позволяют им усваивать десятки

разных сложных углеводов, в то время как другие микробы способны использовать только один или несколько различных полисахаридов. Например, *Bacteroides thetaiotaomicron* и *B. ovatus*, найденные в микробиоте человека, способны метаболизировать более десятка различных видов гликанов [34]. Чем более разнообразен рацион человека по содержанию в нем пребиотических компонентов (включающий различные виды и количества фруктов, овощей, цельных зерен, орехов и бобовых), а следовательно, и различных типов гликозидных связей [35], тем значительно меняется состав кишечной микробиоты, которая впоследствии влияет на метаболитом [36]. Диетическая модуляция кишечной микробиоты человека через потребление пребиотиков может привести к определенным метаболическим последствиям.

Основными конечными продуктами бактериальной ферментации сложных углеводов являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК): бутират (масляная кислота и ее соли), пропионат (пропионовая кислота), ацетат (уксусная кислота и ее соли) и молочная кислота. КЦЖК – важный показатель бактериальной ферментации в толстой кишке. Концентрация КЦЖК отличается в разных отделах толстой кишки: от наибольшей концентрации в проксимальных, где происходит их синтез, до наименьшей в дистальных отделах [37]. Среди КЦЖК бутират является ключевым источником энергии для колоноцитов и энтероцитов. Колоноциты преимущественно используют бутират как источник энергии в сравнении с глюкозой и глутамином. Бутират является основным защитным фактором при заболеваниях кишки и определяет метаболическую активность колоноцитов [38]. Противовоспалительные свойства бутирата реализуются путем подавления NF- κ B. Кроме того, бутират увеличивает продукцию Treg-клеток. Бутират является ингибитором деацетилазы гистона и за счет увеличения ацетилирования гистона способен реактивировать эпигенетически «молчащие» гены [39]. Доказано его действие на экспрессию генов, связанных с контролем за клеточным циклом и апоптозом [40]. Таким образом, бутират является медиатором влияния нутриентов на эпигеном человека, т. е. обладает эпигенетическим действием.

Было показано, что диетическое потребление фруктанов, в частности инулина, приводит к увеличению концентрации КЦЖК – бутирата, даже если повышается количество бактерий, утилизирующих фруктаны, не продуцирующих бутират [41, 42]. *Bifidobacteria* и *Lactobacilli*, главные утилизаторы фруктанов, производят иные КЦЖК – лактат и ацетат, которые используются другими бактериями в качестве источника энергии, в т. ч. *Roseburia*, и *Faecalibacterium*, производящими бутират [43].

В то время как перекрестное кормление может быть полезным для некоторых бактерий, конкуренция за питательные вещества и изменения pH, которые происходят из-за продукции метаболита, могут препятствовать росту других микроорганизмов в сообществе. Бактериальная ферментация полисахаридов приводит к производству конечных продуктов ферментации, прежде всего кис-

лот – молочной кислоты и КЦЖК, которые снижают pH толстой кишки, что, в свою очередь, влияет на состав микробных сообществ, присутствующих в кишечнике. Нормальные значения pH кишки человека – между 5,5 и 7,5. В эксперименте с использованием человеческих фекальных образцов для моделирования толстой кишки показано, что снижение pH с 6,5 до 5,5 существенно изменяет бактериальное сообщество – более кислые значения pH поддерживают рост бутират-продуцирующих *Firmicutes*, таких как *Roseburia spp.* Эффект, оказываемый потреблением пребиотика, является индивидуальным и зависит от уникальности состава микробиоты, а также адекватной дозы. Например, употребление 2,5 г/сут короткоцепочечных ФОС или ГОС не вызывало роста бифидобактерий, а увеличение дозы до 10 г/сут оказалось достаточным, чтобы увеличить количество бифидобактерий в составе кишечной микробиоты [44].

Механизмы влияния пребиотиков на иммунитет до конца не понятны. Наиболее изучено влияние олигосахаридов грудного молока (ОГМ), пребиотический эффект которых ассоциируется с изменением продукции биомаркеров и активностью иммунной системы. В исследованиях показано, что ОГМ, так же как и пребиотики, обладают антиадгезивными и противомикробными свойствами [45]; влияют на созревание лимфоцитов и способствуют изменению Т-клеточного ответа в сторону более сбалансированной Th1/Th2 продукции цитокинов; снижают миграцию лейкоцитов [46], что может привести к уменьшению лейкоцитарной инфильтрации слизистой оболочки и активации воспаления [47].

Общие эффекты пребиотиков и пробиотиков включают поддержание гомеостаза и целостности слизистой оболочки кишечника, обеспечение колонизационного потенциала в отношении патогенов, продукцию КЦЖК и витаминов, метаболизм желчных кислот, регулирование транзита по ЖКТ, увеличение регенерации энтероцитов [48]. Оптимальный баланс иммунитета достигается путем поддержания относительной численности бактерий среди бактероидов, фирмикутов, протеобактерий и актинобактерий и т. д. [49]. Было показано, что дополнение рациона питания пребиотиками и пробиотиками способствовало изменению композиции кишечной микробиоты в сторону более сбалансированной структуры [50].

Наиболее часто используется в питании человека комбинация бифидобактерий или лактобактерий с ФОС в синбиотических продуктах.

Показано положительное синергическое влияние *Bifidobacterium Lactis* и инулина на течение некротического энтероколита (НЭК) у детей с очень низкой массой тела при рождении в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном D. Dilli et al. в течение 8 нед. Уровень НЭК был ниже в группе детей, получавших пробиотики (2,0%) и синбиотики (4,0%), по сравнению с группами, получавшими только пребиотики (12,0%) и плацебо (18,0%) ($p < 0,001$) [51].

По результатам, полученным A. Islek et al., длительность инфекционной диареи была значительно снижена в группе, принимавшей синбиотики (*Bifidobacterium Lactis*

и инулин), в сравнении с группой, получавшей плацебо ($3,9 \pm 1,2$ дня против $5,2 \pm 1,3$ дня соответственно; $p < 0,001$). Этот эффект был наиболее выраженным в случаях ротавирусной диареи в группе, принимавшей синбиотики ($3,2 \pm 1,3$ дня против $5,2 \pm 1,3$ дня соответственно; $p = 0,001$) [52].

Основные механизмы действия пробиотиков и пребиотиков с точки зрения их влияния на иммунные функции различаются. Это различие хорошо показано на примере формирования иммунного ответа на вакцину против гриппа в исследовании W.T. Lei et al., в котором проводилось сравнение эффективности пребиотиков и пробиотиков [53]. Результаты показали, что добавление пробиотиков в диету способствовало большему изменению иммуногенности, чем добавление пребиотиков. Пробиотики индуцируют клеточный иммунитет в фагоцитах и NK-клетках и активируют секрецию IgA в слюну для усиления эффектов вакцины. Пребиотики способствуют развитию бифидофлоры в кишечнике и усиливают как продукцию интерферона γ , так и активность NK-клеток. Кроме того, интерферон γ продуцируется Th1-клетками и играет защитную роль в отношении гриппозной инфекции благодаря своим противовирусным эффектам.

Однако S. Nagafuchi et al. показали, что серопротекторный эффект сохраняется более длительный период времени у пациентов, вакцинированных H1N1 и получавших ферментированное молоко, содержащее пробиотик, а также бифидогенный стимулятор роста и ГОС [54]. Таким образом, одновременное дополнение рациона питания пребиотиком и пробиотиком может быть эффективным методом усиления иммунных реакций на вакцину против гриппа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо отметить, что ФПП должны быть неотъемлемой составной частью рациона каждого современного человека независимо от возраста. Включение в рацион питания молочных продуктов, обогащенных пребиотиками и пробиотиками, приводит к изменению композиции кишечной микробиоты в сторону более сбалансированной структуры, в т. ч., как показано в исследовании А.И. Хавкина с соавт., в острый период респираторного заболевания, на этапе реконвалесценции, а также на фоне проведения антибиотикотерапии [26]. Нормализация состава кишечной микробиоты ассоциируется с изменением продукции биомаркеров, способствует оптимальному балансу иммунитета. Благодаря проводимым исследованиям получены доказательства роли пробиотиков и пребиотиков в повышении сопротивляемости организма перед обычными инфекциями путем усиления специфического иммунного ответа, а также в снижении риска и тяжести течения инфекционных заболеваний кишечника, в т. ч. вирусных диарей.



Поступила / Received 05.09.2019
Отрецензирована / Review 15.09.2019
Принята в печать / Accepted 30.09.2019

Список литературы / References

- Cencic A., Chingwaru W. The role of functional foods, nutraceuticals, and food supplements in intestinal health. *Nutrients*. 2010;2:611–625. doi: 10.3390/nu2060611.
- Anadón A., Martínez-Larrañaga M.R., Martínez M.A. Probiotics for animal nutrition in the European Union. Regulation and safety assessment. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2006;45:91–95. doi: 10.1016/j.yrtph.2006.02.004.
- Gaggia F., Mattarelli P., Biavati B. Probiotics and prebiotics in animal feeding for safe food production. *Int J Food Microbiol.* 2010;141:15–28. doi: 10.1016/j.jfoodmicro.2010.02.031.
- Schachtsiek M., Hammes W.P., Hertel C. Characterization of *Lactobacillus coryniformis* DSM 20001T surface protein CPF mediating coaggregation with and aggregation among pathogens. *Appl Environ Microbiol.* 2004;70:7078–7085. doi: 10.1128/AEM.70.12.7078-7085.2004.
- Oelschlaeger T.A. Mechanisms of probiotic actions – A review. *Int J Med Microbiol.* 2010;300:57–62. doi: 10.1016/j.ijmm.2009.08.005.
- Collado M.C., Meriluoto J., Salminen S. Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus. *Lett Appl Microbiol.* 2007;45:454–460. doi:10.1111/j.1472-765X.2007.02212.x.
- Martins F.S., Silva A.A., Vieira A.T., Barbosa F.H., Arantes R.M., Teixeira M.M. Comparative study of *Bifidobacterium animalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei* and *Saccharomyces boulardii* probiotic properties. *Arch Microbiol.* 2009;191:623–630. doi:10.1007/s00203-009-0491-x.
- Begley M., Hill C., Gahan C.G.M. Bile salt hydrolase activity in probiotics. *Appl Environ Microbiol.* 2006;72:1729–1738. doi: 10.1128/AEM.72.3.1729-1738.2006.
- Juntunen M., Kirjavainen P.V., Ouwehand A.C., Salminen S.J., Isolauri E. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8(2):293–296. doi:10.1128/CDLI.8.2.293-296.2001.
- Cremonini F., di Caro S., Nista E.C., Bartolozzi F., Capelli G., Gasbarrini G., Gasbarrini A. Meta-analysis: The effect of probiotic administration on antibiotic associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1461–1467. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01318.
- Johnston B.C., Supina A.L., Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ*. 2006;175(4):377–383. doi: 10.1503/cmaj.051603.
- Sheu B.S., Wu J.J., Lo C.Y., Wu H.W., Chen J.H., Lin Y.S. et al. Impact of supplement with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1669–1675. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01335.x.
- Zhang Z., Hinrichs D.J., Lu H., Chen H., Zhong W., Kolls J.K. After interleukin-12p40, are interleukin-23 and interleukin-17 the next therapeutic targets for inflammatory bowel disease? *Int Immunopharmacol.* 2007;7(4):409–16. doi: 10.1016/j.intimp.2006.09.024.
- Rakoff-Nahoum S., Paglino J., Eslami-Varzaneh F., Edberg S., Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by Toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 2004;118:229–241. doi: 10.1016/j.cell.2004.07.002.
- Akbari O., DeKruyff R.H., Umetsu D.T. Pulmonary dendritic cells producing IL-10 mediate tolerance induced by respiratory exposure to antigen. *Nat Immunol.* 2001;2(8):725–731. DOI: 10.1038/90667.
- Iwasaki A., Kelsall B.L. Freshly isolated Peyer's patch, but not spleen, dendritic cells produce interleukin 10 and induce the differentiation of T helper type 2 cells. *J Exp Med.* 1999;190(2):229–240. doi: 10.1084/jem.190.2.229.
- Williamson E., Bilsborough J.M., Viney J.L. Regulation of mucosal dendritic cell function by receptor activator of NF- κ B (RANK)/RANK ligand interactions: impact on tolerance induction. *J Immunol.* 2002;169(7):3606–3612. doi: 10.4049/jimmunol.169.7.3606.
- Smits H.H., Engering A., van der Kleij D., Schipper K., van Capel T.M., Zaai B.A., Yazdanbakhsh M., Wierenga E.A., van Kooyk Y., Kapsenberg M.L. 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. doi: 10.1016/j.jaci.2005.03.036.
- Lopez P., Gueimonde M., Margolles A., Suarez A. Distinct *Bifidobacterium* strains drive different immune responses in vitro. *Int J Food Microbiol.* 2010;138:157–165. doi: 10.1016/j.jfoodmicro.2009.12.023.
- Taipale T., Pienihakkinen K., Isolauri E., Larsen C., Brockmann E., Alanen P. et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr.* 2011;105:409–416. doi: 10.1017/S0007114510003685.
- Rautava S., Salminen S., Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy—a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr.* 2009;101:1722–1726. doi: 10.1017/S0007114508116282.
- Parvez S., Malik K.A., Ah Kang S., Kim H.Y. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *J Appl Microbiol.* 2006;100:1171–1185. doi: 10.1111/j.1365-2672.2006.02963.x.
- Macpherson A.J., Geuking M.B., McCoy K.D. Immune responses that adapt the intestinal mucosa to commensal intestinal bacteria. *Immunology*. 2005;115(2):153–162. doi: 10.1111/j.1365-2567.2005.02159.x.
- Shulzhenko N., Morgun A., Hsiao W., Battle M., Yao M., Gavrilova O., Orandle M., Mayer L., Macpherson A.J., McCoy K.D., Fraser-Liggett C., Matzinger P. Crosstalk between B lymphocytes, microbiota and the intestinal epithelium governs immunity versus metabolism in the gut. *Nat Med.* 2011;20:17(12):1585–1593. doi: 10.1038/nm.2505.
- Cummings J.H., Macfarlane G.T. Gastrointestinal effects of prebiotics. *Br J Nutr.* 2002;87:145–151. doi: 10.1079/BJNBJN/2002530.
- Хавкин А.И., Федотова О.Б., Волюнец Г.В., Кошкарлова Ю.А., Пенкина Н.А., Комарова О.Н. Результаты проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности йогурта, обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей раннего возраста, перенесших острую респираторную инфекцию. *Вопросы детской диетологии*. 2019;17(1):29–37. doi: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37.
- Khavkin A.I., Fedotova O.B., Volynets G.V., Koshkarova Y.A., Penkina N.A., Komarova O.N. The results of a prospective comparative open-label randomised study of the effectiveness of a probiotic and prebiotic-fortified yogurt in small children after an acute respiratory infection. *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition*. 2019;17(1):29–37. doi: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37.
- Olivares M., Diaz-Ropero M.P., Gómez N., Lara-Villoslada F., Sierra S., Maldonado J.A., Martín R., Rodríguez J.M., Xaus J. The consumption of two new probiotic strains, *Lactobacillus gasseri* CECT 5714 and *Lactobacillus coryniformis* CECT 5711, boosts the immune system of healthy humans. *Int Microbiol.* 2006;9(1):47–52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16636989>.
- De Vrese M., Schrezenmeier J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2008;111:1–66. doi: 10.1007/10_2008_097.
- Sekhon B.S., Jairath S. Prebiotics, probiotics and synbiotics: An overview. *J Pharm Educ Res.* 2010;1:13–36. Available at: <https://search.proquest.com/openview/53599b109a04017d8abea288afbab1b/1?pq-origsite=gscholar&cbl=276246>.
- Skalkam M.L., Wiese M., Nielsen D.S., van Zanten G. Chapter 33 – In Vitro Screening and Evaluation of Synbiotics. *Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics. Bioactive Foods in Health Promotion*. Elsevier. 2016;477–486. doi: 10.1016/B978-0-12-802189-7.00033-2.
- Sabater-Molina M., Larqué E., Torrella F., Zamora S. Dietary fructooligosaccharides and potential benefits on health. *J Physiol Biochem.* 2009;65:315–328. doi: 10.1007/BF03180584.
- Cantarel B.L., Lombard V., Henrissat B., Hu Y., Walker S., Laine R., Varki A., Sharon N., Varki A., Hooper L. et al. Complex carbohydrate utilization by the healthy human microbiome. *PLoS One*. 2012;7:e28742. doi: 10.1371/journal.pone.0028742.
- Alvaro E., Andrieux C., Rochet V., Rigottier-Gois L., Lepcq P., Sutren M., Galan P., Duval Y., Juste C., Dore J. Composition and metabolism of the intestinal microbiota in consumers and non-consumers of yogurt. *Br J Nutr.* 2007;97:126–133. doi: 10.1017/S0007114507243065.
- Scott K.P., Martin J.C., Duncan S.H., Flint H.J. Prebiotic stimulation of human colonic butyrate-producing bacteria and bifidobacteria, in vitro. *FEMS Microbiol Ecol.* 2013;87:30–40. doi: 10.1111/1574-6941.12186.
- Martens E.C., Lowe E.C., Chiang H., Pudlo N.A., Wu M., McNulty N.P., Abbott D.W., Henrissat B., Gilbert H.J., Bolam D.N. et al. Recognition and degradation of plant cell wall polysaccharides by two human gut symbionts. *PLoS Biol.* 2011;9:e1001221. doi: 10.1371/journal.pbio.1001221.
- Simpson H.L., Campbell B.J. Review article: dietary fibre—microbiota interactions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(2):158–179. doi: 10.1111/apt.13248.
- Cummings J.H., Pomare E.W., Branch H.W.J., Naylor E., Macfarlane G.T. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut*. 1987;28:1221–1227. doi: 10.1136/gut.28.10.1221.
- Lupton J.R. Microbial degradation products influence colon cancer risk: The butyrate controversy. *J Nutr.* 2004;134:479–482. doi: 10.1093/jn/134.2.479.
- Yano J.M., Yu K., Donaldson G.P., Shastri G.G., Ann P., Ma L., Nagler C.R., Ismagilov R.F., Mazmanian S.K., Hsiao E.Y. Indigenous bacteria

- from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015;161:264–276. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.047.
40. Galley J.D., Nelson M.C., Yu Z., Dowd S.E., Walter J., Kumar P.S., Lyte M., Bailey M.T. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated Microbiota. *BMC Microbial*. 2014;14:189. doi: 10.1186/1471-2180-14-189.
 41. Ramirez-Farias C., Slezak K., Fuller Z., Duncan A., Holtrop G., Louis P. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*. *Br J Nutr*. 2009;101:541–550. doi: 10.1017/S0007114508019880.
 42. Holscher H.D., Bauer L.L., Vishnupriya G., Pelkman C.L., Fahey G.C., Swanson K.S., Gourineni V., Pelkman C.L., Fahey G.C. Jr, Swanson K.S. Agave inulin supplementation affects the fecal microbiota of healthy adults participating in a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Nutr*. 2015;145:2025–2032. doi: 10.3945/jn.115.217331.
 43. Louis P., Flint H.J., Michel C. How to Manipulate the Microbiota: Prebiotics. *Adv Exp Med Bio*. 2016;902:119–142. doi: 10.1007/978-3-319-31248-4_9.
 44. Walker A.W., Ince J., Duncan S.H., Webster L.M., Holtrop G., Ze X., Brown D., Stares M.D., Scott P., Bergerat A., et al. Louis P., McIntosh F., Johnstone A.M., Lobley G. E., Parkhill J., Flint H.J. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J*. 2010;5:220–230. doi: 10.1038/ismej.2010.118.
 45. Morrow A.L., Ruiz-Palacios G.M., Altaye M., Jiang X., Guerrero M.L., Meinzen-Derr J.K., Farkas T., Chaturvedi P., Pickering L.K., Newburg D.S. Human milk oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in breast-fed infants. *J Pediatr*. 2004;145:297–303. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.04.054.
 46. Rabinovich G.A., van Kooyk Y., Cobb B.A. Glycobiology of immune responses. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1253:1–15. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06492.x.
 47. Bode L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012;22(9):1147–1162. doi: 10.1093/glycob/cws074.
 48. Sivaprakasam S., Prasad P.D., Singh N. Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis. *Pharmacol Ther*. 2016;164:144–151. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.04.007.
 49. Clarke S.F., Murphy E.F., Nilaweera K., Ross P.R., Shanahan F., O'Toole P.W., Cotter P.D. The gut microbiota and its relationship to diet and obesity: new insights. *Gut Microbes*. 2012;3(3):186–202.
 50. Pandey K.R., Naik S.R., Vakil B.V. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *J Food Sci Technol*. 2015;52(12):7577–7587. doi: 10.1007/s13197-015-1921-1.
 51. Dilli D., Aydin B., Fettah N.D., Özyazıcı E., Beken S., Zenciroğlu A., Okumuş N., Özyurt B.M., İpek M.Ş., Akdağ A., Turan Ö., Bozdağ Ş. The ProPre-Save Study: effects of probiotics and prebiotics alone or combined on necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2015;166:545–551. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.004.
 52. Islek A., Sayar E., Yilmaz A., Baysan B.O., Mutlu D., Artan R. The role of *Bifidobacterium lactis* B94 plus inulin in the treatment of acute infectious diarrhea in children. *Turkish J Gastroenterol*. 2014;25:628–633. doi: 10.5152/tjg.2014.14022.
 53. Lei W.T., Shih P.C., Liu S.J., Lin C.Y., Yeh T.L. Effect of Probiotics and Prebiotics on Immune Response to Influenza Vaccination in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2017;9(11):1175. doi: 10.3390/nu9111175.
 54. Nagafuchi S., Yamaji T., Kawashima A., Saito Y., Takahashi T., Yamamoto T., Maruyama M., Akatsu H. Effects of a formula containing two types of prebiotics, bifidogenic growth stimulator and galacto-oligosaccharide, and fermented milk products on intestinal microbiota and antibody response to influenza vaccine in elderly patients: A randomized controlled trial. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2015;8:351–365. doi: 10.3390/ph8020351.

Информация об авторах:

Комарова Оксана Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела гастроэнтерологии, Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; e-mail: komarovadoc@yandex.ru

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, заведующий отделом гастроэнтерологии, Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; e-mail: gastropedclin@gmail.com

Information about the authors:

Oksana N. Komarova, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher of the Gastroenterology Department, Separate structural subdivision «Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Taldomskaya Str., Moscow, 125412, Russia; e-mail: komarovadoc@yandex.ru

Anatoliy I. Khavkin, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of Gastroenterology Department, Separate structural subdivision «Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Taldomskaya Str., Moscow, 125412, Russia; e-mail: gastropedclin@gmail.com