

Возможности использования синбиотика при ЛОР-заболеваниях

Т.И. Гарашенко^{1,2}, ORCID: 0000 0002-5024-6135, e-mail: 9040100@mail.ru

Г.Д. Тарасова¹, ORCID: 0000 0002-7645-5437, e-mail: gtarasova@yandex.ru

¹ Научно-клинический центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, стр. 2

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Профилактика рецидивирования острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) является актуальной медицинской и социальной проблемой, особенно в детском возрасте. У детей этой группы выявлен дисбаланс кишечной флоры, который может нивелироваться путем перорального приема пробиотиков, которые вызывают иммуномодулирующие эффекты.

Нормальная микрофлора выполняет важные физиологические функции и активна против патогенной и условно-патогенной микрофлоры. На микробиоту (совокупность микробов, колонизирующих тело человека) воздействует окружающая среда, нередко приводя к развитию ОРВИ. При этом нормальная микрофлора обладает антагонистической активностью по отношению к патогенной. Полезные бактерии называют пробиотиками (лактобациллы и бифидобактерии), они представляют вариант лечения хронических заболеваний дыхательных путей.

Во время рецидивирования острых инфекций дыхательных путей (РОИДП) выявляют дисбиоз кишечной флоры, улучшить которую может использование пробиотиков.

Известны заболевания, которые нарушают функцию нормальной микрофлоры, вызывая дисбиоз.

Существуют микроорганизмы, нарушающие проницаемость эпителиального барьера слизистой оболочки. Регуляцию дисбиоза могут осуществлять пробиотики, которые вводят как перорально, так и назально. Они способны оказывать различные иммуномодулирующие эффекты. Пребиотики представляют собой неперевариваемую форму клетчатки. А комбинация про- и пребиотиков представляет собой синбиотики, обладающие синергетическим эффектом в отношении многих заболеваний и уменьшающие частоту всех инфекционных заболеваний.

Новая синбиотическая биодобавка способствует улучшению показателей иммунологических механизмов, мукозального иммунитета, усилению противовирусного иммунитета и др. Она содержит 5 пробиотиков и один пребиотик и разрешена к применению у детей с первого месяца жизни. Эта добавка при лечении часто болеющих детей оказывает положительное влияние на некоторые показатели иммунной системы. Средство может быть рекомендовано при дисбиозе, диабете, целиакии и для профилактики гриппа и гриппоподобных синдромов.

Ключевые слова: пробиотики, пребиотики, микробиота, дисбактериоз, синбиотики, ОРВИ

Для цитирования: Гарашенко Т.И., Тарасова Г.Д. Возможности использования синбиотика при ЛОР-заболеваниях. *Медицинский совет*. 2020;(4):85–92. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-85-92.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Potential use of synbiotics in ENT diseases

Tatiana I. Garashchenko^{1,2}, ORCID: 0000-0002-5024-6135, e-mail: 9040100@mail.ru

Galina D. Tarasova¹, ORCID: 0000-0002-7645-5437, e-mail: gtarasova@yandex.ru

¹ Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; 30, bldg. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Prevention of recurrent ARVI is an urgent medical and social problem, especially in children. In children of this group, an imbalance of the intestinal flora was detected, which can be leveled by oral administration of probiotics, which cause immunomodulatory effects.

Normal micro-flora performs important physiological functions and are active against pathogenic and conditionally pathogenic microflora. The microbiota (a collection of microbes that colonize the human body) is affected by the environment, often leading to the development of SARS. In this case, the normal microflora has an antagonistic activity in relation to the pathogenic one. Useful bacteria are called probiotics (lactobacilli and bifidobacteria) and represent a treatment option for chronic respiratory diseases.

During the recurrence of acute respiratory infections (ROIDP), intestinal flora dysbiosis is detected, which can be improved by the use of probiotics.

Known diseases that disrupt the function of normal microflora, causing dysbiosis.

There are microorganisms that violate the permeability of the epithelial barrier of the mucous membrane. Dysbiosis can be regulated by probiotics that are administered both orally and nasally. They can have various immunomodulatory effects. Prebiotics are an indigestible form of fiber. A combination of Pro-and prebiotics is a synbiotic that has a synergistic effect in the treatment of many diseases and reduces the frequency of all infectious diseases.

New synbiotic dietary supplement contributes to the improvement of immunological mechanisms, mucosal immunity, enhancement of antiviral immunity, etc. It contains 5 probiotics and one prebiotic and is approved for use in children from the first month of life. This supplement has a positive effect on several immune system indicators in the treatment of sickly children. It may be recommended for dysbiosis, diabetes, coeliac disease and for the prevention of influenza and flu-like syndromes.

Keywords: probiotics, prebiotics, microbiota, dysbacteriosis, synbiotics, SARS

For citation: Garashchenko T.I., Tarasova G.D. Potential use of synbiotics in ENT diseases. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(4):85–92. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-85-92.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Частые и затяжные острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются крайне распространенными, особенно в детском возрасте. Они не только нарушают здоровье, но и являются социальной проблемой, так как снижают качество жизни пациента и нарушают или лишают его возможности трудиться или учиться. В настоящее время возможными средствами защиты от ОРВИ являются прививки, которые имеют много ограничений (возраст, наличие хронических заболеваний и др.) и иммуностимуляторы – лизаты патологических бактерий, эффективность которых в полной мере еще не доказана. Поэтому поиск новых средств и возможностей профилактики развития этих заболеваний сохраняет свою актуальность.

Клинические исследования в отношении микробиоты человека и ее восстановления в настоящее время набирают темпы [1]. Так, доказано, что в верхних дыхательных путях (ВДП) имеется наличие сложных микробных сообществ [2, 3]. Дыхательные пути и ротовая полость постоянно подвергаются воздействию микробиоты при дыхании, начиная от рождения [4, 5], и включают воздействие различных присутствующих микробов в воздухе [6]. Макроорганизм и его микрофлора в нормальных условиях находятся в состоянии динамического равновесия (эубиоза), которое сложилось в процессе эволюции. Микрофлора глотки многочисленна, вариабельна и в норме сходна с микрофлорой пищеварительного и респираторного трактов. В полости рта находится больше различных видов бактерий, чем в остальных отделах ЖКТ, и это количество, по данным разных авторов, составляет от 160 до 300 видов [7].

МИКРОБИОТА ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Рецидивирующая острая инфекция дыхательных путей (РОИДП) является одной из наиболее распространенных причин посещения педиатра и госпитализации. По данным эпидемиологического обследования, уровень заболеваемости РОИДП в Китае составляет около 20% с тенденцией к росту [8], может увеличить частоту хронических респираторных заболеваний в зрелом возрасте и тем самым вызвать поражение легких [9].

Известно, что при РОИДП у детей выявляют дисбаланс кишечной флоры, а использование пероральных пробиотиков может эффективно улучшить кишечный микробиологический баланс в таких случаях и снизить их частоту [9],

так как у таких детей имеет место различная степень иммунодефицита и незрелости иммунной системы [10]. Было показано, что пробиотики оказывают различные иммуномодулирующие эффекты на организм хозяина [11–13]. Кишечные пробиотики могут также регулировать продукцию IgA [14], способствовать повышению устойчивости хозяина к пневмококковой пневмонии, *S. aureus* пневмонии [15, 16] и противовирусной защите легких.

Человеческое тело колонизировано приблизительно 100 трлн микробов, которые в совокупности известны как микробиота, которая играет существенную роль в нашем благополучии [17]. Она обеспечивает хозяина широким спектром здоровья: ингибированием патогенов [18, 19], усилением барьерной функции эпителия путем модуляции сигнальных путей [20, 21] и штамм-специфической модуляции местных и системных иммунных реакций хозяина [22].

Нормальная микрофлора выполняет важные физиологические функции, она участвует в обменных процессах регуляции газового состава кишечника, в расщеплении белков, липидов, нуклеиновых, жирных и желчных кислот; регуляции моторной функции кишечника; синтезе витаминов группы В, К, никотиновой и фолиевой кислот; детоксикации эндогенных и экзогенных токсических продуктов; процессах стимуляции иммунной системы у новорожденных и поддержании иммунного статуса у взрослых; предотвращении колонизации слизистой оболочки патогенными или условно-патогенными микроорганизмами.

Антагонистическая активность нормальной микрофлоры по отношению к патогенной и условно-патогенной микрофлоре реализуется с помощью образования кислых продуктов, подавляющих рост микроорганизмов-конкурентов (молочная и уксусная кислоты). Кислая среда препятствует размножению гнилостной и патогенной микрофлоры, стимулирует перистальтику кишечника и биосинтез антибиотикоподобных веществ и бактериоцинов; конкуренцию бактерий за пищевые субстраты; конкуренцию за площадь адгезии на клетках эпителия.

При различных заболеваниях нарушается количественное и качественное соотношение представителей нормальной микрофлоры, что способствует размножению патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. В этом случае развивается дисбиоз. К причинам развития дисбиоза относят: заболевания желудочно-кишечного тракта инфекционной или неинфекционной природы; нерациональное применение антибиотиков и химиопрепаратов; неполноценное (несбалансированное) пита-

ние (особенно у детей первого года жизни); злокачественные новообразования; хирургические вмешательства; гормональные нарушения; иммунодефицитные состояния. Итак, дисбиоз – это не самостоятельное заболевание, а состояние микробиоценоза, которое можно наблюдать у больных с самыми разными диагнозами.

В общей сложности из ВДП выделено 202 вида микроорганизмов, которые были сгруппированы в семь бактериальных типов. Дисбаланс микробиоты оказывает негативное воздействие на организм человека, состояние здоровья [23]. Были выявлены три подтипа дисбиоза: потеря полезных микробных агентов, экспансия потенциально вредных микроорганизмов и потеря микробного разнообразия [24]. Микробный дисбиоз был выявлен при различных хронических воспалительных заболеваниях, в том числе хроническом риносинусите (ХРС) [25, 26].

Различные микроорганизмы, такие как стафилококк золотистый [25], *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [27], могут индуцировать патогенное воздействие на хозяина за счет повышения проницаемости эпителиального барьера как в верхних, так и в нижних дыхательных путях. Другие микроорганизмы – эндогенные и экзогенные – могут оказывать благотворное воздействие [28]. Эти полезные бактерии называются пробиотиками, определяемыми как живые микроорганизмы. Традиционно в качестве пробиотиков используют штаммы лактобацилл и бифидобактерий с целью уменьшить дискомфорт в желудочно-кишечном тракте. Интересно, что лактобациллы оказались нормальными обитателями здоровой носоглотки и ВДП [29–31].

ЭФФЕКТЫ ПРОБИОТИКОВ И ПРЕБИОТИКОВ

Эпителиальный барьер является первым физическим барьером, защищающим человеческое тело от проникновения вредных веществ, включая аллергены, патогены и раздражители [32]. Эпителиальные клетки для укрепления барьера соединены специальными белками, образуя так называемые плотные соединения (ТLs). Совместно с десмосомами они обеспечивают эпителию полупроницаемый барьер, ограничивающий диффузию макромолекулярных компонентов [33–35]. Благотворное влияние пробиотиков на дисфункцию эпителиального барьера широко изучено в желудочно-кишечном тракте. Аналогичные положительные эффекты на целостность эпителиального барьера кишечника и экспрессию TL наблюдали у других пробиотических штаммов, таких как *Lactobacillus rhamnosus* GG [36], *Streptococcus thermophilus* ATCC19258, *L. plantarum* MB452 [37] и грамотрицательного пробиотического штамма *Escherichia coli*. Так, было продемонстрировано, что интраназальное введение *L. rhamnosus* GG ослабляет течение астмы, вызванной пылью березы [38]. Эффективность интраназального применения может заключаться в модифицировании как системного, так и местного иммунного ответа. Было показано, что пероральное применение *Enterococcus faecalis* Symbioflor 1 в течение полугода может привести к снижению частоты обострений ХРС. При этом эффект сохранялся в течение восьми месяцев после окончания

лечения [39]. После двух месяцев ежедневного лечения с 2×10^9 кое/капсул *L. gasseri* PM-A0005 отмечено улучшение астмы по оценке симптомов вместе с улучшением функций дыхательных путей (пиковый поток выдоха) [40]. Кроме того, у пациентов наблюдали значительное снижение уровня провоспалительных цитокинов в крови, таких как ФНО-а, ИФН-γ, Ил-12 и Ил-13 [38]. Пероральное лечение смесью, содержащей *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* и *Bifidobacterium bifidum* в течение 12 недель у детей с легкой и умеренной atopической астмой, привело к улучшению функции легких и уменьшению числа обострений астмы [41], а пероральное лечение препаратом *L. rhamnosus* GG способствовало умеренному снижению сенсibilизации к аэроаллергенам как предикторам бронхиальной астмы [42]. По данным Л.А. Харитоновой (2016), мультиштаммовые пробиотики позволяют нивелировать постинфекционную диарею и функциональный запор с первого дня приема (в 80–100% случаев); подавляют atopические симптомы (сыпь, зуд кожи, слизь и кровь в стуле) в течение 2–3 дней (у > 50% детей); подавляют рост условно-патогенной микрофлоры, клостридий; стимулируют рост индигенной микрофлоры [43].

Результаты исследований показали наличие сложных микробных сообществ, обитающих как в верхних, так и в нижних дыхательных путях здоровых людей [44, 45]. Выявлен дисбиоз микробиоты при хронических заболеваниях дыхательных путей, которые, по-видимому, происходят одновременно с дефектами в эпителиальном барьере, как это наблюдают при астме [46], АР [47, 48] и ХРС [49]. В связи с этим считается, что пробиотики будут представлять собой новый вариант лечения хронических заболеваний дыхательных путей за счет восстановления интегрального барьера слизистой оболочки.

Чаще всего пробиотики вводят перорально в капсулах или с добавлением в молочные продукты, которые оказывают свое действие через модуляцию иммунной системы. Однако есть информация о получении более высоких результатов при использовании назальных спреев. Пероральное лечение *L. rhamnosus* CRL1505 может предотвратить увеличение проницаемости бронхоальвелярно-капиллярного барьера [50]. При использовании назально введенного *Lactococcus lactis* NZ9000 отметили противодействие *S. pneumoniae*-индуцированной проницаемости легочной ткани [51]. Было показано, что применение пробиотиков влияет на эффекторные и регуляторные реакции Т-клеток в организме [52].

Благотворное воздействие пробиотиков в значительной степени зависит от различных параметров: продолжительности и способа введения, а также типов штамма. Они способствуют предупреждению дисбиоза и антибиотик-ассоциированной диареи во время и после приема антибиотиков, развитию пищевой аллергии. Как было показано в исследовании С.М.С. Charman et al., мультиштаммовые пробиотики обладают более высокой антимикробной активностью по отношению к *C. Difficile* по сравнению с отдельными штаммами ($P < 0,05$) [53]. По данным И.Н. Захаровой с соавт., на фоне приема

мультиштаммового пробиотика отмечена тенденция к восстановлению активности облигатной микрофлоры толстого кишечника, в частности бифидо- и лактобактерий, за счет изменения качественного состава микроорганизмов, характеризующегося снижением активности факультативных и остаточных анаэробных (при 1-м типе) и аэробных (при 2-м типе) популяций микрофлоры и восстановления внутрипросветной среды обитания [54].

Как показали наши исследования, введение пребиотиков в состав защищенных аминопенициллинов при лечении отита у детей уменьшает только на три рода микроорганизмов состав микрофлоры, тогда как стандартная оральная терапия ко-амоксилавом приводит к исчезновению 35 родов микроорганизмов [55].

Пребиотики – это неперевариваемая форма клетчатки, которая содержится в некоторых (но не во всех) фруктах, овощах и крахмалах. Они действуют как источник пищи для дружественных бактерий в кишечнике. Важно отметить, что хотя каждый пребиотик является волокном, не каждое волокно является пребиотиком. Чтобы считаться «пребиотическим» по природе, волокно должно соответствовать следующим критериям: противостоять пищеварению и всасыванию в верхних отделах желудочно-кишечного тракта; ферментироваться кишечной микрофлорой; избирательно стимулировать рост или активность дружественных кишечных бактерий.

СИНБИОТИК ФЛУВИР

Синбиотики представляют собой комбинацию про- и пребиотиков в попытке достижения синергетического или комплементарного эффекта в отношении множественных заболеваний, желудочно-кишечных заболеваний, таких как антибиотик-ассоциированная диарея, неинфекционных заболеваний, например ожирение и диабет 2-го типа [56]. Применение синбиотиков является более эффективным, поскольку их пребиотические компоненты приводят к более быстрой и устойчивой интеграции и колонизации пробиотическими штаммами слизистой оболочки кишечника человека. Результаты проведенных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показали, что применение этих препаратов на 27–31% уменьшило частоту всех инфекционных заболеваний, в том числе частоту ОРЗ, а также способствовало:

- 1) повышению фагоцитарной активности фагоцитов благодаря усилению экспрессии на поверхности этих клеток рецепторов CR1, CR3, FcγRIII и FcαR, что облегчало распознавание ими патогенов [57, 58];
- 2) повышению продукции IL-12 и IL-15, которые являются ключевыми цитокинами для созревания и активации естественных киллеров [59, 60];
- 3) повышению уровня сывороточного IgA через влияние пробиотической флоры на лимфоидную ткань GALT;
- 4) снижению активности CD4⁺-лимфоцитов и продукции провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухолей (ФНО-альфа) [52, 60, 61].

Синбиотики, которые в основном состоят из пребиотиков и пробиотиков, определяются как разновидность диетических подходов к таргетированию кишечной микробиоты, который в настоящее время привлекает все большее внимание. Пробиотики – это живые микроорганизмы родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Streptococcus*, которые при приеме внутрь в достаточном количестве обеспечивают дополнительную пользу для здоровья [62–64]. Пребиотики – это компоненты пищи, которые обеспечивают питание для роста полезных микроорганизмов [65]. Поскольку пребиотики не могут легко усваиваться человеческими кишечными ферментами, они могут регулировать микробную ферментацию, тем самым модулировать микробный гомеостаз кишечника и иммунную систему [66].

Результаты исследований указывают, что применение пробиотических бактерий, с одной стороны, оказывает иммуностимулирующее воздействие на иммунитет, с другой стороны, подавляет иммунный ответ в случае его гиперактивности, то есть обладает иммунорегуляторным влиянием, работая с различными видами иммунокомпетентных клеток. Кишечная микробиота активно влияет на течение различных патологических состояний, в том числе на скорость достижения стойкой ремиссии при частых рецидивирующих заболеваниях.

К синбиотикам, применяемым у детей с первого месяца жизни, относится биологическая добавка Флувир в виде саше. Одно саше синбиотика Флувир содержит пять пробиотиков и один пребиотик: *Lactobacillus rhamnosus* LR04 (2,5 млрд), *Lactobacillus rhamnosus* LR05 (2,5 млрд), *Bifidobacterium lactis* BS01 (5 млрд), *Lactobacillus plantarum* LP01 (2,5 млрд), *Lactobacillus plantarum* LP02 (2,5 млрд), фруктоолигосахариды (ФОС). Пробиотики Флувира были отобраны, идентифицированы и изучены в соответствии с указаниями самых последних национальных и международных рекомендаций. Общими характеристиками 5 штаммов пробиотиков являются: отсутствие устойчивости к антибиотикам и генетически передаваемых признаков, высокая стойкость к воздействию желудочного сока, желчи и панкреатического сока, гарантия эффективности даже в случае длительного лечения, живые и жизнеспособные бактериальные клетки, способные быстро реплицироваться и колонизировать различные кишечные сегменты.

Пребиотическая составляющая ФОС является синергистом, что ускоряет колонизацию кишечника и закрепление в нем пробиотических бактерий, которые входят в состав добавки Флувира. Важно, что каждый из компонентов синбиотика оказывает положительное влияние на основные звенья иммунной системы. В его состав входят и вспомогательные вещества: нерастворимая клетчатка, фруктоолигосахариды, двуокись кремния, картофельный мальтодекстрин.

Доказано, что употребление *L. rhamnosus* повышало активность фагоцитоза макрофагов и нейтрофилов на 19% и активность натуральных киллеров на 71%. Указанные эффекты несколько снизились после отмены терапии, однако долгое время оставались выше исходного уровня [67]. На основе полученных данных можно

оценить степень эффективности добавки Флувир при лечении часто болеющих детей как умеренную, ввиду положительной динамики изученных показателей иммунной системы. Несмотря на проведенное лечение, у обследованных пациентов наблюдали снижение количества регуляторных CD4+/CD25+-лимфоцитов (25,0%) и повышение концентрации ИЛ-17 (30%), что может быть предиктором развития аутоиммунных болезней. Поэтому исследователи рекомендовали принимать добавку Флувир течение 2–3 месяцев под контролем иммунологических исследований. Кроме того, исследователи отметили, что месячный курс лечения добавкой Флувир способствовал:

- 1) улучшению общего состояния и регрессии клинических проявлений у 70% пациентов; ухудшению – в 17,5% и отсутствию эффекта – в 12,5%;
- 2) улучшению показателей регуляторных иммунологических механизмов на 58,6%;
- 3) усилению мукозального иммунитета, на что указывало увеличение sIgA в слюне и сывороточного IgA в сыворотке крови у 42,2% пациентов;
- 4) снижению аллергологической настроженности, на что указывает стабилизация (44,4%) или снижение синтеза IgE (55,6%);
- 5) усилению противовирусного иммунитета через индукцию синтеза ИНФ-а (40,0% случаев) и активацию CD3-/HLADR+ -лимфоцитов с естественной киллерной активностью (47,5%);
- 6) повышению количества CD4+/CD25-, снижению CD25+-лимфоцитов на фоне стабильного числа CD3+/HLADR+ клеток свидетельствует об усилении регуляторной способности адаптивного иммунного ответа, стабилизации антигенпрезентирующих процессов, уменьшению активности воспалительного процесса и аутоиммунной настроженности защитных систем организма.

К тому же была выявлена прямая корреляционная зависимость между абсолютным количеством CD4+CD25+-лимфоцитов и уровнем ИНФ-а ($r = +0,49$, $P < 0,05$) и между относительным количеством сегментоядерных

нейтрофилов и уровнем sIgA ($r = +0,40$, $P < 0,05$) у больных после лечения добавкой Флувир [68].

Рекомендованный режим дозирования: 1–2 пакетика в день, разведенных в половине стакана воды или других негазированных напитках комнатной температуры, принимаются во время еды для обеспечения быстрого поступления средства в двенадцатиперстную кишку. В случае сопутствующего лечения антибиотиками интервал между приемами должен составлять не менее двух часов.

Для детей: содержимое 1 саше растворить в 50–100 мл грудного молока или молочной детской смеси или охлажденной до комнатной температуры кипяченой питьевой воды. Употреблять по 1–2 саше в сутки во время приема пищи. Не добавлять к горячему! Не изменяет вкус напитков и пищи. Курс употребления – 1 месяц.

Таким образом, биотерапевтическая добавка Флувир® является передовым технологическим препаратом и первым синбиотиком в мире, зарегистрирована в России в качестве пищевой добавки для профилактики гриппа и гриппоподобных синдромов. Флувир® может быть использован у больных диабетом, целиакией и у лиц с непереносимостью лактозы. Биодобавка производится по методике «Allergen Free» (свободный от аллергенов).

ВЫВОДЫ:

1. Биотерапевтическая добавка Флувир®, благодаря ее особому синбиотическому составу, доказала свою эффективность в модуляции иммунной защиты всей системы слизистой оболочки, в частности органов дыхания, а также для восстановления функции кишечника.
2. Добавку Флувир® можно рекомендовать в качестве ценного инструмента для улучшения качества жизни, для профилактики гриппа и РОИДП, для хорошей работы кишечника.



Поступила / Received 10.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 26.03.2020

Принята в печать / Accepted 27.03.2020

Список литературы

1. Zajac A.E., Adams A.S., Turner J.H. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(6):524–532. doi: 10.1002/alar.21492.
2. Morris A., Beck J.M., Schloss P.D., Campbell T.B., Crothers K., Curtis J.L. et al. Lung HIV Microbiome Project. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(10):1067–1075. doi: 10.1164/rccm.201210-1913OC.
3. Bassis C.M., Erb-Downward J.R., Dickson R.P. et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio.* 2015;6(2):e00037. doi: 10.1128/mBio.00037-15.
4. O'Dwyer D.N., Dickson R.P., Moore B.B. The lung microbiome, immunity, and the pathogenesis of chronic lung disease. *J Immunol.* 2016;196(12):4839–4847. doi: 10.4049/jimmunol.1600279.
5. Gallacher D.J., Kotecha S. Respiratory microbiome of new-born infants. *Front Pediatr.* 2016;4:10. doi: 10.3389/fped.2016.00010.
6. inslow C-EA. A new method of enumerating bacteria in air. *Science.* 1908;28(705):28–31. doi: 10.1126/science.28.705.28.
7. Бойкова Н.Э., Гарашенко Т.И., Рыбалкин С.В. Состояние микробиоты ротоглотки как зеркало здоровья организма. *Участковый педиатр.* 2016;(2):3.
8. Gentile A., Bardach A., Ciapponi A., Garcia-Marti S., Aruj P. et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2012;16(1):5–15. doi: 10.1016/j.ijid.2011.09.013.
9. Chen J., Xu Z., Ou X., Wang M., Yang X., Li Q. Mannose-binding lectin polymorphisms and recurrent respiratory tract infection in Chinese children. *Eur J Pediatr.* 2009;168(11):1305–1313. doi: 10.1007/s00431-009-0924-1.
10. Santos-Valente E., Reisli I., Artac H., Ott R., Sanal O., Boztug K. A novel mutation in the complement component 3 gene in a patient with selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2013;33(1):127–133. doi: 10.1007/s10875-012-9775-z.
11. Jacobsen C.N., Rosenfeldt Nielsen V., Hayford A.E., Møller P.L. et al. Screening of probiotic activities of forty-seven strains of *Lactobacillus* spp. By in vitro techniques and evaluation of the colonization ability of five selected strains in humans. *Appl Environ Microbiol.* 1999 Nov;65(11):4949–4956. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10543808>.
12. Ahrne S., Hagslatt M.L. Effect of lactobacilli on paracellular permeability in the gut. *Nutrients.* 2011;3(1):104–117. doi: 10.3390/nu3010104.
13. Morais M.B., Jacob C.M. The role of probiotics and prebiotics in pediatric practice. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(5 suppl):S189–S197. doi: 10.2223/JPED.1559.
14. Clarke T.B. Early Innate Immunity to bacterial infection in the lung is regulated systemically by the commensal microbiota via nod-like receptor ligands. *Infect Immun.* 2014;82(11):4596–4606. doi: 10.1128/IAI.02212-14.
15. Schuijt T.J., Lankelma J.M., Scicluna B.P., de Sousa e Melo F., Roelofs J.J., de Boer J.D. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut.* 2016;65(4):575–583. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309728.

16. Gauguet S, D'Ortona S, Ahnger-Pier K, Duan B, Surana N.K. et al. Intestinal microbiota of mice influences resistance to *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Infect Immun*. 2015;83(10):4003–4014. doi: 10.1128/IAI.00037-15.
17. Ursell L.K., Clemente J.C., Rideout J.R., Gevers D., Caporaso J.G., Knight R. The interpersonal and intrapepersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1204–1208. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.010.
18. Lebeer S., Vanderleyden J., De Keersmaecker S.C. Genes and molecules of lactobacilli supporting probiotic action. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2008;72(4):728–764. doi: 10.1128/MMBR.00017-08.
19. Lebeer S., Vanderleyden J., De Keersmaecker S.C. Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(3):171–184. doi: 10.1038/nrmicro2297.
20. Mack D.R., Ahrne S., Hyde L., Wei S., Hollingsworth M.A. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut*. 2003;52(6):827–833. doi: 10.1136/gut.52.6.827.
21. Rao R.K., Samak G. Protection and Restitution of Gut Barrier by Probiotics: nutritional and clinical implications. *Curr Nutr Food Sci*. 2013;9(2):99–107. doi: 10.2174/1573401311309020004.
22. Wells J.M. Immunomodulatory mechanisms of lactobacilli. *Microb Cell Fact*. 2011;10(1):17. doi: 10.1186/1475-2859-10-S1-S17.
23. Petersen C., Round J.L. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol*. 2014;16(7):1024–1033. doi: 10.1111/cmi.12308.
24. Hoggard M., Biswas K., Zoing M., Wagner Mackenzie B., Taylor M.W., Douglas R.G. Evidence of microbiota dysbiosis in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7(3):230–239. doi: 10.1002/alf.21871.
25. Aurora R., Chatterjee D., Hentzleman J., Prasad G., Sindwani R., Sanford T. Contrasting the microbiomes from healthy volunteers and patients with chronic rhinosinusitis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139(12):1328–1338. doi: 10.1001/jamaoto.2013.5465.
26. Malik Z., Roscioli E., Murphy J., Ou J., Bassiouni A., Wormald P.J., Vreugde S. *Staphylococcus aureus* impairs the airway epithelial barrier in vitro. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5(6):551–556. doi: 10.1002/alf.21517.
27. Clarke T.B., Francella N., Huegel A., Weiser J.N. Invasive bacterial pathogens exploit TLR-mediated downregulation of tight junction components to facilitate translocation across the epithelium. *Cell Host Microbe*. 2011;9(5):404–414. doi: 10.1016/j.chom.2011.04.012.
28. Fijan S. Microorganisms with claimed probiotic properties: an overview of recent literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(5):4745–4767. doi: 10.3390/ijerph110504745.
29. Bogaert D., Keijser B., Huse S., Rossen J., Veenhoven R. et al. Variability and diversity of nasopharyngeal microbiota in children: a metagenomic analysis. *PLoS One*. 2011;6(2):e17035. doi: 10.1371/journal.pone.0017035.
30. Pettigrew M.M., Laufer A.S., Gent J.F., Kong Y., Fennie K.P., Metlay J.P. Upper respiratory tract microbial communities, acute otitis media pathogens, and antibiotic use in healthy and sick children. *Appl Environ Microbiol*. 2012;78(17):6262–6270. doi: 10.1128/AEM.01051-12.
31. Stearns J.C., Davidson C.J., McKeon S., Whelan F.J., Fontes M.E. et al. Culture and molecular-based profiles show shifts in bacterial communities of the upper respiratory tract that occur with age. *ISME J*. 2015;9(5):1246–1259. doi: 10.1038/ismej.2014.250.
32. Koch S., Nusrat A. The life and death of epithelia during inflammation: lessons learned from the gut. *Ann Rev Pathol*. 2012;7:35–60. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-120905.
33. Steelant B., Farré R., Wawrzyniak P., Belmans J., Dekimpe E., Vanheel H. et al. Impaired barrier function in patients with house dust mite-induced allergic rhinitis is accompanied by decreased occludin and zonula occludens-1 expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1043–1053.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.050.
34. Shen L., Weber C.R., Raleigh D.R., Yu D., Turner J.R. Tight junction pore and leak pathways: a dynamic duo. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:283–309. doi: 10.1146/annurev-physiol-012110-142150.
35. Steelant B., Seys S.F., Boeckstaens G., Akdis C.A., Ceuppens J.L., Hellings P.W. Restoring airway epithelial barrier dysfunction: a new therapeutic challenge in allergic airway disease. *Rhinology*. 2016;54(3):195–205. doi: 10.4193/Rhin15.376.
36. Orlando A., Linsalata M., Notaricicola M., Tutino V., Russo F. *Lactobacillus* GG restoration of the gliadin induced epithelial barrier disruption: the role of cellular polyamines. *BMC Microbiol*. 2014;14:19. doi: 10.1186/1471-2180-14-19.
37. Resta-Lenert S., Barrett K.E. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC). *Gut*. 2003;52(7):988–997. doi: 10.1136/gut.52.7.988.
38. Spacova I., Petrova M., Fremau A., Pollaris L., Vanoirbeek J., Ceuppens J.L., Seys S., Lebeer S. Intranasal administration of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG prevents birch pollen induced allergic asthma in a murine model. *Allergy*. 2019;74(1):100–110. doi: 10.1111/all.13502.
39. Habermann W., Zimmermann K., Skarabis H., Kunze R., Rusch V. Reduction of acute recurrence in patients with chronic recurrent hypertrophic sinusitis by treatment with a bacterial immunostimulant (*Enterococcus faecalis* Bacteriae-1299941. *Arzneimittelforschung*. 2002;52(8):622–627. doi: 10.1055/s-0031-1299941.
40. Chen Y.S., Jan R.L., Lin Y.L., Chen H.H., Wang J.Y. Randomized placebo-controlled trial of *Lactobacillus* on asthmatic children with allergic rhinitis. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(11):1111–1120. doi: 10.1002/ppul.21296.
41. Gutkowski P., Madalinski K., Grek M., Drmenska H., Syczewska M., Michalkiewicz J. Effect of orally administered probiotic strain *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in children with atopic asthma. *Cent Eur J Med*. 2010;35(4):233–238. https://www.researchgate.net/publication/288594330_Effect_of_orally_administered_probiotic_strains_Lactobacillus_and_Bifidobacterium_in_children_with_atopic_asthma.
42. Rose M.A., Stieglitz F., Koksai A., Schubert R., Schulze J., Zielen S. Efficacy of probiotic *Lactobacillus* GG on allergic sensitization and asthma in infants at risk. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(9):1398–1405. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03560.x.
43. Харитоновна Л.А., Кучеря Т.В. Применение пробиотиков в педиатрической практике: результаты клинического исследования. *Доктор.Ру*. 2016;(6):38–41. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/pediatrya/primenenie-probiotika-v-pediatricheskoj-praktike-rezultaty-klinicheskogo-issledovaniya/>.
44. Morris A., Beck J.M., Schloss P.D., Campbell T.B., Crothers K., Curtis J.L. et al. Lung HIV Microbiome Project. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(10):1067–1075. doi: 10.1164/rccm.201210-1913OC.
45. Bassis C.M., Erb-Downward J.R., Dickson R.P., Freeman C.M., Schmidt T.M., Young V.B. et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio*. 2015;6(2):e00037. doi: 10.1128/mBio.00037-15.
46. Georas S.N., Rezaee F. Epithelial barrier function: at the front line of asthma immunology and allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):509–520. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.049.
47. Steelant B., Farré R., Wawrzyniak P., Belmans J., Dekimpe E., Van Heel H. et al. Impaired barrier function in patients with house dust mite-induced allergic rhinitis is accompanied by decreased occludin and zonula occludens-1 expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1043–1053.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.050.
48. Steelant B., Seys S.F., Van Gerven L., Van Woensel M., Farré R., Wawrzyniak P. et al. Histamine and T helper cytokine-driven epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):951–963.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.039.
49. Zelaya H., Tsukida K., Chiba E., Marranzino G., Alvarez S., Kitazawa H., Agüero G., Villena J. Immunobiotic lactobacilli reduce viral-associated pulmonary damage through the modulation of inflammation-coagulation interactions. *Int Immunopharmacol*. 2014;19(1):161–173. doi: 10.1016/j.intimp.2013.12.020.
50. Medina M., Villena J., Salva S., Vintini E., Langella P., Alvarez S. Nasal administration of *Lactococcus lactis* improves local and systemic immune responses against *Streptococcus pneumoniae*. *Microbiol Immunol*. 2008;52(8):399–409. doi: 10.1111/j.1348-0421.2008.00050.x.
51. Shandilya U.K., Jadhav S., Panwar V., Kansal V.K. Probiotics: potent immunomodulatory tool against allergy. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2011;3(3–4):151–158. doi: 10.1007/s12602-011-9077-4.
52. Chan C.K.Y., Tao J., Chan O.S., Li H.B., Pang H. Preventing Respiratory Tract Infections by Synbiotic Interventions: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr*. 2020. pii: nmaa003. doi: 10.1093/advances/nmaa003.
53. Chapman C.M.C., Gibson G.R., Rowland I. In vitro evaluation of single and multi-strain probiotics: inter-species inhibition between probiotic strains and inhibition of pathogens. *Anaerobe*. 2012;18(4):405–413. doi: 10.1016/j.anaerobe.2012.05.004.
54. Захарова И.Н., Суган Н.Г., Ардатская М.Д., Лазарева С.И. Опыт применения мультиштаммового пробиотика у детей грудного возраста с функциональными нарушениями ЖКТ. *Медицинский совет*. 2015;(14):48–53. doi: 10.21518/2079-701X-2015-14-48-53.
55. Гаращенко Т.И., Левицкий М.В., Ежова В.В., Чекунов Н.В., Кострюкова Е.С. Возможности безопасной антибиотикотерапии при острых средних отитах у детей. *Медицинский совет*. 2015;(14):36–44. doi: 10.21518/2079-701X-2015-14-36-44.
56. Vlioger A.M., Robroch A., van Buuren S., Kiers J., Rijkers G., Benninga M.A., te Biesebeke R. Tolerance and safety of *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei* in combination with *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* in a prebiotic-containing infant formula: a randomized controlled trial. *Br J Nutr*. 2009;102(6):869–875. doi: 10.1017/S0007114509289069.
57. Gerasimov S.V., Ivantsiv V.A., Bobryk L.M., Tsitsura O.O., Dedyslin L.P., Guta N.V., Yandoy B.V. Role of short-term use of *L. acidophilus* DDS-1 and *B. lactis* UABLA-12 in acute respiratory infections in children: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(4):463–469. doi: 10.1038/ejcn.2015.171.
58. Cohen R., Martin E., de La Rocque F., Thollot F., Pecquet S., Werner A., et al. Probiotics and prebiotics in preventing episodes of acute otitis media in high-risk children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;52(8):810–814. doi: 10.1097/INF.0b013e31828df4f3.
59. Sazawal S., Dhingra U., Hiremath G., Sarkar A., Dhingra P. et al. Probiotic and probiotic fortified milk in prevention of morbidities among children: community-based, randomized, double-blind, controlled trial. *PLoS One*. 2010;5(8):e12164. doi: 10.1371/journal.pone.0012164.
60. Puccio G., Cajazzo C., Meli F., Rochat F., Grathwohl D., Steenhout P. Clinical evaluation of a new starter formula for infants containing live *Bifidobacterium longum* BL999 and prebiotics. *Nutrition*. 2007;23(1):1–8. doi: 10.1016/j.nut.2006.09.007.
61. Xuan N.N., Wang D., Grathwohl D., Lan P.N.T., Kim H.V.T., Goyer A., Benyacoub J. Effect of a growing-up milk containing synbiotics on immune function and growth in children: a cluster randomized, multicenter, double-blind, placebo controlled study. *Clin Med Insights Pediatr*. 2013;7:49–56. doi: 10.4137/CMPed.S13073.

62. Bocquet A., Lachambre E., Kempf C., Beck L. Effect of infant and follow-on formulas containing *B. lactis* and galacto- and fructooligosaccharides on infection in healthy term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(2):180–187. doi: 10.1097/MPG.0b013e318297f35e.
63. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. et al. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506–514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
64. Кетлинский С.А. Семейство цитокинов IL-17 и его биологические функции. *Медицинский академический журнал.* 2006;6(2):12–27.
65. Кологривова И.В., Кологривова Е.Н., Сулова Т.Е. Молекулярные аспекты функционирования Т-хелперов 17-го типа. *Бюллетень сибирской медицины.* 2011;10(4):93–98. doi: 10.20538/1682-0363-2011-4-93-98.
66. Корнилина Е.М., Николаенко А.Н., Волк А.Д. и др. Новый препарат в лечении хронического гепатита С. *Вісник фармакології та фармації.* 2005;5(5):24–27. Режим доступа: <http://www.book.lib-ru/25meditsina/521011-1-noviy-preparat-lechenii-hronicheskogo-gepatita-emkornilina-annikolaenko-npc-erbis.php>.
67. Чоляк В.В., Потемкин Г.А., Криль И.И., Белянская Л.М., Мазурак М.В., Лищук-Якимович Х.О. Исследования регуляторных иммунных механизмов у часто болеющих детей и возможностей их коррекции. *Современная педиатрия.* 2015;3(3):85–91. doi: 10.15574/SP.2015.67.85.
68. Sheih Y.H., Chiang B.L., Wang L.H. Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium *Lactobacillus rhamnosus* HN001. *J Am Coll Nutr.* 2001;20(2 Suppl):149–156. doi: 10.1080/07315724.2001.10719027.

References

1. Zajac A.E., Adams A.S., Turner J.H. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(6):524–532. doi: 10.1002/atr.21492.
2. Morris A., Beck J.M., Schloss P.D., Campbell T.B., Crothers K., Curtis J.L. et al. Lung HIV Microbiome Project. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(10):1067–1075. doi: 10.1164/rccm.201210-1913OC.
3. Bassis C.M., Erb-Downward J.R., Dickson R.P. et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio.* 2015;6(2):e00037. doi: 10.1128/mBio.00037-15.
4. O'Dwyer D.N., Dickson R.P., Moore B.B. The lung microbiome, immunity, and the pathogenesis of chronic lung disease. *J Immunol.* 2016;196(12):4839–4847. doi: 10.4049/jimmunol.1600279.
5. Gallacher D.J., Kotecha S. Respiratory microbiome of new-born infants. *Front Pediatr.* 2016;4:10. doi: 10.3389/fped.2016.00010.
6. Winslow C.E.A. A new method of enumerating bacteria in air. *Science.* 1908;28(705):28–31. doi: 10.1126/science.28.705.28.
7. Bojkova N.E., Garashchenko T.I., Rybalkin S.V. The state of the oropharynx microbiota as a reflection of the body's health. *Uchastkovyj pediater = Local pediatrician.* 2016;2(3). (In Russ.)
8. Gentile A., Bardach A., Ciapponi A., Garcia-Marti S., Aruj P. et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2012;16(1):5–15. doi: 10.1016/j.ijid.2011.09.013.
9. Chen J., Xu Z., Ou X., Wang M., Yang X., Li Q. Mannose-binding lectin polymorphisms and recurrent respiratory tract infection in Chinese children. *Eur J Pediatr.* 2009;168(11):1305–1313. doi: 10.1007/s00431-009-0924-1.
10. Santos-Valente E., Reisli I., Artac H., Ott R., Sanal O., Boztug K. A novel mutation in the complement component 3 gene in a patient with selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2013;33(1):127–133. doi: 10.1007/s10875-012-9775-z.
11. Jacobsen C.N., Rosenfeldt Nielsen V., Hayford A.E., Møller P.L. et al. Screening of probiotic activities of forty-seven strains of *Lactobacillus* spp. By in vitro techniques and evaluation of the colonization ability of five selected strains in humans. *Appl Environ Microbiol.* 1999 Nov;65(11):4949–4956. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10543808>.
12. Ahrne S., Hagslatt M.L. Effect of lactobacilli on paracellular permeability in the gut. *Nutrients.* 2011;3(1):104–117. doi: 10.3390/nu3010104.
13. Morais M.B., Jacob C.M. The role of probiotics and prebiotics in pediatric practice. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(5 suppl):S189–S197. doi: 10.2223/JPED.1559.
14. Clarke T.B. Early Innate Immunity to bacterial infection in the lung is regulated systemically by the commensal microbiota via nod-like receptor ligands. *Infect Immun.* 2014;82(11):4596–4606. doi: 10.1128/IAI.02212-14.
15. Schuijt T.J., Lankelma J.M., Scicluna B.P., de Sousa e Melo F., Roelofs J.J., de Boer J.D. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut.* 2016;65(4):575–583. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309728.
16. Gauguet S., D'Ortona S., Ahnger-Pier K., Duan B., Surana N.K., et al. Intestinal microbiota of mice influences resistance to *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Infect Immun.* 2015;83(10):4003–4014. doi: 10.1128/IAI.00037-15.
17. Ursell L.K., Clemente J.C., Rideout J.R., Gevers D., Caporaso J.G., Knight R. The interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1204–1208. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.010.
18. Lebeer S., Vanderleyden J., De Keersmaecker S.C. Genes and molecules of lactobacilli supporting probiotic action. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2008;72(4):728–764. doi: 10.1128/MMBR.00017-08.
19. Lebeer S., Vanderleyden J., De Keersmaecker S.C. Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(3):171–184. doi: 10.1038/nrmicro2297.
20. Mack D.R., Ahrne S., Hyde L., Wei S., Hollingsworth M.A. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut.* 2003;52(6):827–833. doi: 10.1136/gut.52.6.827.
21. Rao R.K., Samak G. Protection and Restitution of Gut Barrier by Probiotics: nutritional and clinical implications. *Curr Nutr Food Sci.* 2013;9(2):99–107. doi: 10.2174/1573401311309020004.
22. Wells J.M. Immunomodulatory mechanisms of lactobacilli. *Microb Cell Fact.* 2011;10(1):17. doi: 10.1186/1475-2859-10-S1-S17.
23. Petersen C., Round J.L. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol.* 2014;16(7):1024–1033. doi: 10.1111/cmi.12308.
24. Hoggard M., Biswas K., Zoing M., Wagner Mackenzie B., Taylor M.W., Douglas R.G. Evidence of microbiota dysbiosis in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7(3):230–239. doi: 10.1002/atr.21871.
25. Aurora R., Chatterjee D., Hentzleman J., Prasad G., Sindwani R., Sanford T. Contrasting the microbiomes from healthy volunteers and patients with chronic rhinosinusitis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;139(12):1328–1338. doi: 10.1001/jamaoto.2013.5465.
26. Malik Z., Roscioli E., Murphy J., Ou J., Bassiouni A., Wormald P.J., Vreugde S. *Staphylococcus aureus* impairs the airway epithelial barrier in vitro. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(6):551–556. doi: 10.1002/atr.21517.
27. Clarke T.B., Francella N., Huegel A., Weiser J.N. Invasive bacterial pathogens exploit TLR-mediated downregulation of tight junction components to facilitate translocation across the epithelium. *Cell Host Microbe.* 2011;9(5):404–414. doi: 10.1016/j.chom.2011.04.012.
28. Fijan S. Microorganisms with claimed probiotic properties: an overview of recent literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(5):4745–4767. doi: 10.3390/ijerph110504745.
29. Bogaert D., Keijsers B., Huse S., Rossen J., Veenhoven R. et al. Variability and diversity of nasopharyngeal microbiota in children: a metagenomic analysis. *PLoS One.* 2011;6(2):e17035. doi: 10.1371/journal.pone.0017035.
30. Pettigrew M.M., Laufer A.S., Gent J.F., Kong Y., Fennie K.P., Metlay J.P. Upper respiratory tract microbial communities, acute otitis media pathogens, and antibiotic use in healthy and sick children. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(17):6262–6270. doi: 10.1128/AEM.01051-12.
31. Stearns J.C., Davidson C.J., McKeon S., Whelan F.J., Fontes M.E. et al. Culture and molecular-based profiles show shifts in bacterial communities of the upper respiratory tract that occur with age. *ISME J.* 2015;9(5):1246–1259. doi: 10.1038/ismej.2014.250.
32. Koch S., Nusrat A. The life and death of epithelia during inflammation: lessons learned from the gut. *Ann Rev Pathol.* 2012;7:35–60. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-120905.
33. Steelant B., Farré R., Wawrzyniak P., Belmans J., Dekimpe E., Vanheel H. et al. Impaired barrier function in patients with house dust mite-induced allergic rhinitis is accompanied by decreased occludin and zonula occludens-1 expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1043–1053.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.050.
34. Shen L., Weber C.R., Raleigh D.R., Yu D., Turner J.R. Tight junction pore and leak pathways: a dynamic duo. *Annu Rev Physiol.* 2011;73:283–309. doi: 10.1146/annurev-physiol-012110-142150.
35. Steelant B., Seys S.F., Boeckxstaens G., Akdis C.A., Ceuppens J.L., Hellings P.W. Restoring airway epithelial barrier dysfunction: a new therapeutic challenge in allergic airway disease. *Rhinology.* 2016;54(3):195–205. doi: 10.4193/Rhin15.376.
36. Orlando A., Linsalata M., Notarnicola M., Tutino V., Russo F. *Lactobacillus* GG restoration of the gliadin induced epithelial barrier disruption: the role of cellular polyamines. *BMC Microbiol.* 2014;14:19. doi: 10.1186/1471-2180-14-19.
37. Resta-Lenert S., Barrett K.E. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC). *Gut.* 2003;52(7):988–997. doi: 10.1136/gut.52.7.988.
38. Spacova I., Petrova M., Fremau A., Pollaris L., Vanoirbeek J., Ceuppens J.L., Seys S., Lebeer S. Intranasal administration of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG prevents birch pollen induced allergic asthma in a murine model. *Allergy.* 2019;74(1):100–110. doi: 10.1111/all.13502.
39. Habermann W., Zimmermann K., Skarabis H., Kunze R., Rusch V. Reduction of acute recurrence in patients with chronic recurrent hypertrophic sinusitis by treatment

- with a bacterial immunostimulant (*Enterococcus faecalis* Bacteriae of human origin. *Arzneimittelforschung*. 2002;52(8):622–627. doi: 10.1055/s-0031-1299941.
40. Chen Y.S., Jan R.L., Lin Y.L., Chen H.H., Wang J.Y. Randomized placebo-controlled trial of lactobacillus on asthmatic children with allergic rhinitis. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(11):1111–1120. doi: 10.1002/ppul.21296.
 41. Gutkowski P., Madalinski K., Grek M., Dmenska H., Syczewski M., Michalkiewicz J. Effect of orally administered probiotic strain *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in children with atopic asthma. *Cent Eur J Med*. 2010;35(4):233–238. https://www.researchgate.net/publication/288594330_Effect_of_orally_administered_probiotic_strains_Lactobacillus_and_Bifidobacterium_in_children_with_atopic_asthma.
 42. Rose M.A., Stieglitz F., Koksak A., Schubert R., Schulze J., Zielen S. Efficacy of probiotic *Lactobacillus GG* on allergic sensitization and asthma in infants at risk. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(9):1398–1405. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03560.x.
 43. Kharitonova L.A., Kucherya T.V. Using Probiotics in Pediatric Practice: Clinical Study Results. *Doctor.Ru*. 2016;(6):38–41. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/pediatriya/primenenie-probiotika-v-pediatricheskoy-praktike-rezultaty-klinicheskogo-issledovaniya/>
 44. Morris A., Beck J.M., Schloss P.D., Campbell T.B., Crothers K., Curtis J.L. et al. Lung HIV Microbiome Project. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(10):1067–1075. doi: 10.1164/rccm.201210-1913OC.
 45. Bassis C.M., Erb-Downward J.R., Dickson R.P., Freeman C.M., Schmidt T.M., Young V.B. et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio*. 2015;6(2):e00037. doi: 10.1128/mBio.00037-15.
 46. Georas S.N., Rezaee F. Epithelial barrier function: at the front line of asthma immunology and allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):509–520. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.049.
 47. Steelant B., Farre R., Wawrzyniak P., Belmans J., Dekimpe E., Van Heel H. et al. Impaired barrier function in patients with house dust mite-induced allergic rhinitis is accompanied by decreased occludin and zonula occludens-1 expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1043–1053.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.050.
 48. Steelant B., Seys S.F., Van Gerven L., Van Woensel M., Farré R., Wawrzyniak P. et al. Histamine and T helper cytokine-driven epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):951–963.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.039.
 49. Zelaya H., Tsukida K., Chiba E., Marranzino G., Alvarez S., Kitazawa H., Agüero G., Villena J. Immunobiotic lactobacilli reduce viral-associated pulmonary damage through the modulation of inflammation-coagulation interactions. *Int Immunopharmacol*. 2014;19(1):161–173. doi: 10.1016/j.intimp.2013.12.020.
 50. Medina M., Villena J., Salva S., Vintini E., Langella P., Alvarez S. Nasal administration of *Lactococcus lactis* improves local and systemic immune responses against *Streptococcus pneumoniae*. *Microbiol Immunol*. 2008;52(8):399–409. doi: 10.1111/j.1348-0421.2008.00050.x.
 51. Shandilya U.K., Jadhav S., Panwar V., Kansal V.K. Probiotics: potent immunomodulatory tool against allergy. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2011;3(3–4):151–158. doi: 10.1007/s12602-011-9077-4.
 52. Chan C.K.Y., Tao J., Chan O.S., Li H.B., Pang H. Preventing Respiratory Tract Infections by Synbiotic Interventions: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr*. 2020. pii: nmaa003. doi: 10.1093/advances/nmaa003.
 53. Chapman C.M.C., Gibson G.R., Rowland I. In vitro evaluation of single and multi-strain probiotics: inter-species inhibition between probiotic strains and inhibition of pathogens. *Anaerobe*. 2012;18(4):405–413. doi: 10.1016/j.anaerobe.2012.05.004.
 54. Zakharova I.N., Sugyan N.G., Ardatskaya M.D., Lazareva S.I. Experience with a multi-strain probiotic in infants with functional gastrointestinal disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(14):48–53. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-14-48-53.
 55. Garaschenko T.I., Levitskiy M.V., Ezhova V.V., Chekunov N.V., Kostryukova E.S. Options for safe antibiotic treatment for acute otitis media in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(14):36–44. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-14-36-44.
 56. Vlieger A.M., Robroch A., van Buuren S., Kiers J., Rijkers G., Benninga M.A., te Biesebeke R. Tolerance and safety of *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei* in combination with *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* in a prebiotic-containing infant formula: a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2009;102(6):869–875. doi: 10.1017/S0007114509289069.
 57. Gerasimov S.V., Ivantsiv V.A., Bobryk L.M., Tsitsura O.O., Dedyshin L.P., Guta N.V., Yandoy B.V. Role of short-term use of *L. acidophilus* DDS-1 and *B. lactis* UABLA-12 in acute respiratory infections in children: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(4):463–469. doi: 10.1038/ejcn.2015.171.
 58. Cohen R., Martin E., de La Rocque F., Thollot F., Pecquet S., Werner A., et al. Probiotics and prebiotics in preventing episodes of acute otitis media in high-risk children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(8):810–814. doi: 10.1097/INF.0b013e31828df4f3.
 59. Szazawal S., Dhingra U., Hiremath G., Sarkar A., Dhingra P. et al. Prebiotic and probiotic fortified milk in prevention of morbidities among children: communitybased, randomized, double-blind, controlled trial. *PLoS One*. 2010;5(8):e12164. doi: 10.1371/journal.pone.0012164.
 60. Puccio G., Cajazzo C., Meli F., Rochat F., Grathwohl D., Steenhout P. Clinical evaluation of a new starter formula for infants containing live *Bifidobacterium longum* BL999 and prebiotics. *Nutrition*. 2007;23(1):1–8. doi: 10.1016/j.nut.2006.09.007.
 61. Xuan N.N., Wang D., Grathwohl D., Lan P.N.T., Kim H.V.T., Goyer A., Benyacoub J. Effect of a growing-up milk containing synbiotics on immune function and growth in children: a cluster randomized, multicenter, double-blind, placebo controlled study. *Clin Med Insights Pediatr*. 2013;7:49–56. doi: 10.4137/CMed.S13073.
 62. Bocquet A., Lachambre E., Kempf C., Beck L. Effect of infant and follow-on formulas containing *B. lactis* and galacto- and fructooligosaccharides on infection in healthy term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(2):180–187. doi: 10.1097/MPG.0b013e318297f35e.
 63. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. et al. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506–514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
 64. Ketinskiy S.A. The IL-17 family cytokines and its biological function. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal = Medical academic journal*. 2006;6(2):12–27. (In Russ.)
 65. Kologrivova I.V., Kologrivova Y.N., Suslova T.Y. Molecular aspects of the T-helpers type 17 functioning. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2011;10(4):93–98. (In Russ.) doi: 10.20538/1682-0363-2011-4-93-98.
 66. Kornilina E.M., Nikolayenko A.N., Volk A.D. et al. A new drug in the treatment of chronic hepatitis C. *Visnik farmakologii ta farmatsii = Herald of pharmacology and pharmacy*. 2005;(5):24–27. (In Russ.) Available at: <http://www.book.lib-i.ru/25meditsina/521011-1-noviy-preparat-lechenii-hronicheskogo-gepatita-emkornilina-annikolaenko-npc-erbis.php>.
 67. Chopyak V.V., Potemkina G.A., Bilyanskaya L.N., Kriil' I.I., Mzurak M.V., Lishchuk-Yakimovich K.A. Immune regulatory mechanisms studies and their possible correction in frequently ill children. *Sovremennaya pediatriya = Modern Pediatrics*. 2015;(3):85–91. (In Russ.) doi: 10.15574/SP.2015.67.85.
 68. Sheih Y.H., Chiang B.L., Wang L.H. Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium *Lactobacillus rhamnosus* HN001. *J Am Coll Nutr*. 2001;20(2 Suppl):149–156. doi: 10.1080/07315724.2001.10719027.

Информация об авторах:

Гарашенко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор, ученый секретарь, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, стр. 2; профессор кафедры оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: 9040100@mail.ru

Тарасова Галина Дмитриевна, д.м.н., главный научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, стр. 2; e-mail: gtarasova@yandex.ru

Information about the authors:

Tatiana I. Garashchenko, Dr. of Sci. (Med.), professor, academic secretary, Federal State Budgetary Institution “Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology” of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, bldg. 2 Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia; Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Continuing Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; e-mail: 9040100@mail.ru

Galina D. Tarasova, Dr. of Sci. (Med.), chief researcher, Federal State Budgetary Institution “Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology” of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, bldg. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia; e-mail: gtarasova@yandex.ru