

Пробиотики для профилактики острых респираторных инфекций у детей: возможности применения

И.Н. Захарова✉, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Н.Г. Сугян, e-mail: narine6969@mail.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Острые респираторные вирусные инфекции – группа клинически, патоморфологически подобных острых воспалительных заболеваний органов дыхания, проявляющихся лихорадкой, насморком, чиханием, кашлем, болью в горле, нарушением общего состояния разной степени выраженности. При рецидивирующих респираторных инфекциях может происходить активация латентных, персистирующих инфекций вирусного и/или бактериального генеза. Снижение выработки местного иммунитета в значительной степени способствует развитию вирусно-бактериальных инфекций, персистенции возбудителя. На респираторный тракт человека может прямо или косвенно оказывать влияние кишечная микрофлора за счет увеличения продукции цитокинов, короткоцепочечных жирных кислот. В настоящее время проявляется научный интерес к возможности применения пробиотиков для профилактики острых респираторных вирусных инфекций. Более ранние исследования показали положительное влияние пробиотиков на дыхательную систему с целью профилактики и снижения частоты и тяжести течения респираторных инфекционных заболеваний за счет увеличения количества секретирующих IgA клеток в слизистой оболочке бронхов. Исследования продемонстрировали, что применение пробиотиков может снизить частоту острых респираторных инфекций, продолжительность лихорадки, кашля и необходимость применения антибактериальных средств у детей. Антивирусной активностью обладают пептидогликаны и мурамилпептиды, которые входят в состав бактериальной стенки. Пробиотики могут блокировать прикрепление вируса также посредством процесса конкуренции за определенные рецепторы. Регенерация слизистой оболочки усиливается за счет способности муцина предотвращать прикрепление вируса к эпителиальным клеткам и подавлять репликацию вируса. Противовирусный эффект пробиотиков может быть обусловлен способностью продуцировать антимикробные пептиды, дегидрогеназы и NOs. Пробиотики способны модулировать функции эпителиальных и дендритных клеток, CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов, NK-клеток, стимулировать синтез секреторных иммуноглобулинов, помогая нейтрализовать вирус.

Ключевые слова: дети, острые респираторные вирусные инфекции, пробиотики, иммунная система, местный иммунитет, короткоцепочечные жирные кислоты, секреторный иммуноглобулин А

Для цитирования: Захарова И.Н., Сугян Н.Г. Пробиотики для профилактики острых респираторных инфекций у детей: возможности применения. *Медицинский совет.* 2021;(1):254–260. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-254-260.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Probiotics for prevention of acute respiratory infections in children: therapeutic potential.

Irina N. Zakharova✉, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Narine G. Sugyan, e-mail: narine6969@mail.ru

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Acute respiratory viral infections represent a group of clinically, pathomorphologically similar acute inflammatory respiratory diseases that manifest by fever, a runny nose, sneezing, cough, sore throat, a general feeling of ill health of varying severity. Activation of latent, persistent infections of viral and/or bacterial origin may occur in recurrent respiratory infections. Decreased production of local immunity contributes greatly to the development of viral and bacterial infections, persistence of pathogenic micro-organisms. Intestinal microflora can directly or indirectly affect the human respiratory tract through increased production of cytokines, short-chain fatty acids. In recent years, there has been a scientific interest in the therapeutic potential of probiotics for the prevention of acute respiratory viral infections. Earlier studies have shown a positive effect of probiotics on the respiratory tract with a view to prevent and reduce the incidence and severity of respiratory infectious diseases by expending the number of IgA secreting cells in the bronchial mucosa. Studies showed that the use of probiotics can reduce the incidence of acute respiratory infections, duration of fever, cough, and the need for antibacterial agents in children. Peptidoglycans and muramyl peptides that are constituents of the bacterial cell wall have antiviral activity. Probiotics can also inhibit virus attachment through a process of competing for the specific receptors. The regeneration of the mucous membrane is enhanced by the ability of mucin to prevent the virus from attaching to epithelial cells and suppress virus replication. The antiviral effect of probiotics may be caused by the ability to produce antimicrobial peptides, dehydrogenases and NOs. Probiotics can modulate the functions of epithelial and dendritic cells, CD4 +, CD8 + T lymphocytes, NK cells, stimulate the synthesis of secretory immunoglobulins, helping to neutralize the virus.

Keywords: children, acute respiratory viral infections, probiotics, immune system, local immunity, short-chain fatty acids, secretory immunoglobulin A

For citation: Zakharova I.N., Sugyan N.G. Probiotics for prevention of acute respiratory infections in children: therapeutic potential. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):254–260. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-254-260.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – группа клинически и патоморфологически схожих воспалительных заболеваний органов дыхания, проявляющихся воспалением верхних дыхательных путей, протекающих с лихорадкой, насморком, чиханием, кашлем, болью в горле, нарушением общего состояния разной степени выраженности. Возбудителями ОРВИ, как правило, являются респираторные вирусы [1]. В федеральных клинических рекомендациях (2018) понятие «острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ)» объединяет следующие нозологические формы: острый назофарингит, острый фарингит, острый ларингит, острый трахеит, острый ларингофарингит, острую инфекцию верхних дыхательных путей неуточненную (J00, J02.9, J04.0, J04.1, J04.2, J06.0, J06.9) [2]. Заболеваемость острыми инфекциями верхних дыхательных путей может значительно различаться в течение года, характеризоваться постепенным повышением ее с сентября по апрель. Максимальный уровень приходится на февраль – март. Частота острых респираторных заболеваний варьирует в зависимости от времени года. Так, пик риновирусной инфекции приходится на раннюю осень и позднюю весну. Для зимних месяцев типичны вирусы гриппа, коронавирус и респираторно-синтициальный вирус. Весной и осенью повышается заболеваемость парагриппом, а в летние месяцы – энтеровирусом.

ОРВИ являются основной причиной обращения к врачу-педиатру. Заболеваемость детского населения ОРВИ как минимум в 3 раза выше заболеваемости в целом населения страны. При этом максимальная заболеваемость наблюдается в возрастных группах 1–2 и 3–6 лет. Дети, посещающие дошкольные образовательные организации, переносят ОРВИ в среднем 4–8 раз в год, взрослые – 2–3 раза в год¹.

Частоту респираторных инфекций рекомендуется оценивать в соответствии с **инфекционным индексом** (ИИ), определяемым как отношение суммы всех случаев острых респираторных заболеваний (ОРЗ) в течение года к возрасту ребенка. У часто болеющих детей он составляет от 1,1 до 3,5, а у редко болеющих колеблется от 0,2 до 0,3. Если наблюдение за ребенком составляет меньше года, то оценить частоту можно на основании **индекса резистентности**, что представляет собой отношение числа перенесенных ребенком острых респираторных заболеваний к числу месяцев наблюдения. В соответствии с этим

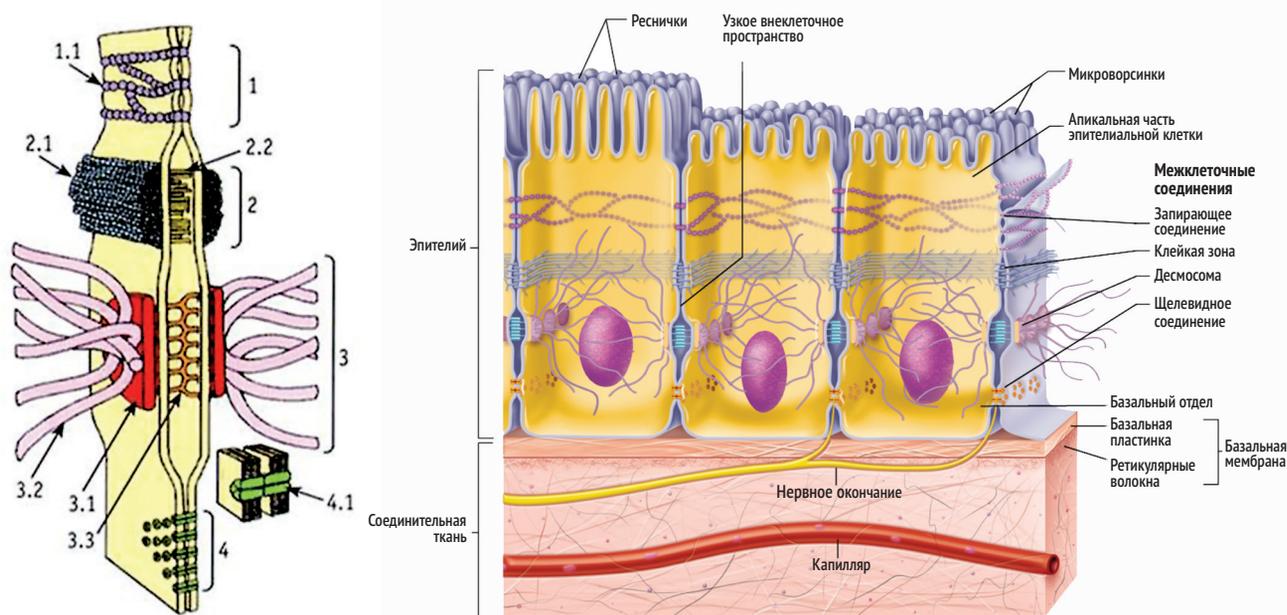
принадлежность ребенка к группе часто болеющих можно установить, если его индекс резистентности составляет 0,33 и более [3, 4]. При рецидивирующих респираторных инфекциях возможна активация латентных, персистирующих инфекций вирусного и бактериального генеза. Нередко это герпесвирусная инфекция – вирус Эпштейна – Барр 6-го и 7-го типов, что осложняет течение основного заболевания и усугубляет нарушения в иммунной системе. Текущие данные свидетельствуют о том, что рецидивирующие респираторные инфекции обусловлены незрелым иммунным ответом, реже иммунодефицитом. К одному из наиболее важных патогенетических механизмов формирования иммунологической недостаточности при рецидивирующих респираторных инфекциях относится нарушение мукозального местного иммунитета, а именно локальных MALT-, NALT-, BALT-систем и их взаимоотношения с микробиотой [5]. Снижение активности местного иммунитета в значительной степени способствует развитию вирусно-бактериальных инфекций, персистенции возбудителя. Показано, что антигены, попавшие в желудочно-кишечный тракт, контактируют с В-лимфоцитами и различными иммунорегуляторными Т-лимфоцитами лимфоидной ткани GALT-системы. Созревшие, подготовленные к продукции IgA В-лимфоциты покидают GALT и через лимфатическую дренажную систему и селезенку попадают в собственную пластинку слизистых различных органов: слюнных желез, бронхов, мочеполовых путей, пищеварительного тракта, конъюнктивы век, «вооружая» слизистые против антигенов, которые находятся в окружающей среде (в т. ч. микроорганизмов, аллергенов) [6, 7].

Кишечная микрофлора оказывает мощное регулирующее воздействие на иммунную систему человека за счет увеличения количества внекишечных Т-клеток, продукции короткоцепочечных жирных кислот, повышения пероральной толерантности или контроля воспаления [8].

Влияние облигатных микроорганизмов на иммунорегуляцию вне пищеварительной системы, особенно в легких, было установлено недавно, и в настоящее время оно является предметом активных исследований. Полезные свойства облигатных микроорганизмов, скорее всего, обусловлены качественно-количественной модуляцией иммунного ответа слизистой оболочки, который обеспечивается некоторыми пробиотическими штаммами. Врожденные клетки иммунного ответа, такие как макрофаги и дендритные клетки, экспрессируют мембранные рецепторы, особенно Толл-подобного семейства (TLR2 и TLR4), которые способны распознавать молекулярные структуры, обнаруженные на поверхности многих видов бактерий, являющихся частью кишечной микробиоты,

¹ СП 3.1.2.3117-13. Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. 18.11.2013. Режим доступа: https://www.rosпотребнадzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=1770.

- Рисунок 1. Межклеточные соединения в эпителиях
- Figure 1. Intercellular junctions in epithelial cells



1 – плотные соединения, 1.1. – внутримембранные частицы; 2 – промежуточное соединение, 2.1. – микрофиламенты, 2.2 – межклеточные адгезивные белки; 3 – десмосома, 3.1. – пластинка прикрепления, 3.2. – тонофиламенты, 3.3. – межклеточные адгезивные белки; 4 – щелевое соединение, 4.1. – коннексоны

включая пробиотики. Более конкретно, благодаря специфическим TLR-рецепторам могут быть стимулированы путь активации на поверхности дендритных клеток, производство и секреция интерлейкина (IL-10 или IL-12), индуцируя таким образом различные функциональные состояния в самих дендритных клетках, которые, в свою очередь, усиливают различные фенотипы эффектора Т-клеток [9, 10]. Подобное распознавание обычно приводит к значительному увеличению специфических медиаторов воспалительного ответа, таких как интерлейкины и иммуноглобулины, особенно секреторный IgA, улучшая таким способом иммунный ответ слизистой оболочки [11]. Бактериальные метаболиты, в частности короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), напрямую влияют на эпителиальные и иммунные клетки, поэтому иммунный ответ значительно усиливается.

Эпителиальный слой – это первый барьер, защищающий человеческий организм от проникновения чужеродных веществ, включая вирусы, аллергены, патогены и раздражители. Межклеточные соединения, такие как плотные соединения, адгезивные контакты, образующие вокруг каждой клетки адгезивный пояс (зона прилипания) и десмосомы, играют решающую роль в формировании и поддержании физического барьера (рис. 1). Плотные соединения наиболее апикально расположены и регулируют межклеточный транспорт и предотвращают диффузию мембранных белков, ограничивая диффузию макромолекулярных компонентов [12].

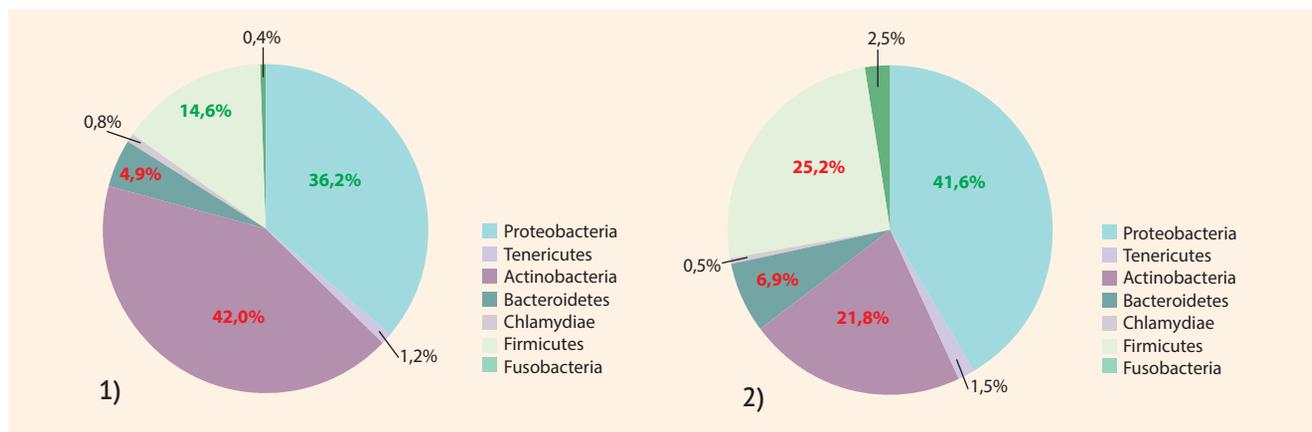
Корректирующие эффекты пробиотиков при дисфункции эпителиального барьера желудочно-кишечного тракта изучены в нескольких исследованиях. Показано, что *Lactobacillus plantarum* MB452 увеличивает уровень экспрессии генов, связанных с плотными соединениями

эпителиальных клеток кишечника [13]. Аналогичные положительные эффекты на целостность кишечного эпителиального барьера и экспрессию плотных соединений эпителиального слоя показаны у других пробиотиков, таких как *Lactobacillus rhamnosus* GG [14], *Streptococcus thermophilus* ATCC19258, *L. plantarum* MB452 и грам-отрицательный пробиотический штамм *Escherichia coli* Nissle 1917 [15].

В настоящее время доказана эффективность пробиотиков в лечении и профилактике многих заболеваний, не только пищеварительной системы. Недавние метаанализы показали, что применение *L. rhamnosus* GG значительно сокращает продолжительность антибиотик-ассоциированной диареи по сравнению с плацебо [16], а также достоверно уменьшает риск развития диареи при антибактериальной терапии [17]. Использование *L. reuteri* DSM 17938 снижает риск развития некротического энтероколита у недоношенных детей, а также сокращает время плача у младенцев с коликами, вскармливаемых грудным молоком [18, 19]. Помимо бактериальных пробиотиков, для лечения желудочно-кишечных заболеваний использовались штаммы дрожжевых пробиотиков. Исследования показали, что применение пробиотика на основе дрожжей *S. boulardii* значительно сокращает продолжительность диареи, а *S. cerevisiae* CNCM I-3856 увеличивает скорость ответа на терапию у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) [20]. Есть публикации о благотворном влиянии пробиотиков при инфекциях урогенитального тракта, аллергии и аутоиммунных заболеваниях [21, 22].

Новые знания о составе микробиома человека могут способствовать разработке методов лечения многих заболеваний. K.J. Losey et al. продемонстрировали, что

● **Рисунок 2.** Представители микрофлоры верхних отделов дыхательных путей (1) и нижних дыхательных путей (2)
 ● **Figure 2.** Representatives of microbiota of the upper respiratory tract (1) and lower respiratory tract (2)



Земля может содержать почти один триллион видов микроорганизмов, из которых на сегодняшний день идентифицированы только 0,001% [23]. Число идентифицированных видов бактерий, состоящих в номенклатуре, в настоящее время составляет 15 974 [24, 25]. В 2018 г. M. Bilen et al. перечислили 2 776 видов бактерий, выделенных от человека методами культивирования [26]. Благодаря современным методам исследования полученные новые знания показали, что легкие человека не стерильны [27] и фактически содержат множество разнообразных взаимодействующих микроорганизмов. В дыхательных путях человека идентифицировали 577 видов; микробиота нижних отделов (НДП) сравнительно богаче, поскольку она содержит 514 видов, тогда как 202 вида были выделены из верхних отделов дыхательных путей (ВДП), из них 138 видов являются общими.

Наиболее представленными микроорганизмами в НДП являются актинобактерии (42,0%) и протеобактерии (36,2%) (рис. 2). Эти типы содержат 121 род, из которых наиболее многочисленными являются *Mycobacterium* (21,8%), *Nocardia* (6,0%). Только 42 вида (8,2%) это строгие анаэробы, в основном принадлежащие к родам *Prevotella* (8 видов, 19,0%), *Clostridium* (7 видов, 16,7%) и *Bacteroides* (4 вида, 9,5%).

Микрофлора ВДП менее специфична. В ротовой полости и ВДП обитают 179 и 316 уникальных видов соответственно. Актинобактерии – наиболее представленный тип в ВДП, а также *Mycobacterium* [28].

Последние исследования состава и функций микробиома человека явились основанием для применения пробиотиков с целью профилактики ОРВИ. Ранее было продемонстрировано положительное влияние пробиотиков на дыхательную систему с целью профилактики и снижения тяжести респираторных инфекционных заболеваний за счет увеличения количества секретирующих IgA клеток в слизистой оболочке бронхов [29]. Исследования показали, что продолжительное применение пробиотиков может существенно снизить частоту респираторных инфекций, продолжительность лихорадки, кашля и необходимость приема антибактериальных средств у детей [30, 31]. В настоящее время до конца не

ясны ключевые механизмы, обуславливающие противовирусный ответ при приеме пробиотиков. Последний может быть реализован различными способами. Существует антагонизм между бактериями и вирусами, сформированный в процессе эволюции. Симбиотическая бактериальная флора постоянно продуцирует нуклеолитические ферменты (нуклеазы), ответственные за протеолиз капсидов вириона [32, 33]. Антивирусной активностью обладают пептидогликаны и мурамилпептиды, которые входят в состав бактериальной стенки [34]. Пробиотики могут блокировать прикрепление вируса также посредством процесса конкуренции за определенные рецепторы. Регенерация слизистой оболочки усиливается за счет способности муцина предотвращать прикрепление вируса к эпителиальным клеткам и подавлять репликацию вируса. Противовирусный эффект пробиотиков может быть обусловлен способностью продуцировать антимикробные пептиды, дегидрогеназы и NOs. Пробиотики способны модулировать функции эпителиальных и дендритных клеток, CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов, NK-клеток, стимулировать синтез секреторных иммуноглобулинов, помогая нейтрализовать вирус [35, 36]. L.E. Davidson et al. продемонстрировали, что прием *L. rhamnosus* в течение 28 дней после вакцинации усиливает иммунный ответ, что проявляется увеличением выработки титра антител по сравнению с группой, которая получила только вакцину против гриппа [37].

В опубликованном в 2016 г. систематическом обзоре показано, что назначение пробиотиков детям (6 269 человек от младенцев до 18 лет) снижает заболеваемость ОРВИ. Прием пробиотиков снизил число эпизодов ОРВИ (17 РКИ, 4 513 детей, относительный риск 0,89, 95% ДИ 0,82–0,96, $p = 0,004$). У детей, получавших пробиотики, продолжительность ОРВИ значительно меньше по сравнению с плацебо (6 РКИ, 2 067 детей, MD –0,16, 95% CI –0,29–0,02, $p = 0,03$), также меньше отсутствовали в детском саду / школе (8 РКИ, 1 499 детей, MD –0,94, 95% ДИ от –1,72 до –0,15, $p = 0,02$). Прием пробиотиков способствовал сокращению числа ОРВИ на 11%. Авторы рекомендовали прием пробиотиков с целью уменьшения частоты ОРВИ у детей [38]. В другом метаанализе (12 иссле-

дований и 3 451 участник) показано снижение числа эпизодов острых инфекций верхних дыхательных путей на 47%, продолжительности течения заболевания и частоты назначения антибиотиков (ОР 0,67; 95% ДИ от 0,45 до 0,98) [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью повышения противоинфекционной защиты может быть рекомендован синбиотик Флувир, содержащий *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). Пребиотик ФОС ускоряет колонизацию кишечника пробиотическими бактериями, которые входят в состав Флувира. В.В. Чопяк и др. оценили влияние синбиотика Флувир на показатели иммунной системы у 40 детей младшего школьного возраста 6–11 лет [40]. Эти дети на основании данных анамнеза, результатов клинического, инструментального, лабораторного обследований были отнесены к диспансерной группе наблюдения как дети с рекуррентными ОРВИ с частотой более 8 раз в год. Прием одномесячного курса Флувира был ассоциирован с достоверным ($p < 0,01$) увеличени-

ем продукции секреторного IgA на 23% у 35 детей (87,5%), что указывало на усиление активности мукозальной защиты. 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 IgA ($r = +0,40$, $p < 0,05$) у больных после курса лечения Флувиром. Авторы пришли к выводу, что на фоне приема синбиотика Флувир у 70% пациентов наблюдалась стабилизация различных показателей воспалительной реакции, а в некоторых случаях – усиление противовирусного иммунитета, что так важно для детей данной группы наблюдения [40]. В другом исследовании сообщается об уменьшении продолжительности одного острого респираторного эпизода на $1,8 \pm 0,2$ дня, снижения в $1,9 \pm 0,1$ раза кратности эпизодов ОРВИ и уменьшения на 45% количества случаев ОРВИ с осложненным течением у детей 3–4 лет на фоне приема синбиотика Флувир [41]. Таким образом, для профилактики рецидивирующих респираторных инфекций может быть назначен прием синбиотиков, тип Флувир®.



Поступила / Received 02.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 16.02.2021
Принята в печать / Accepted 17.02.2021

Список литературы

1. Таточенко В.К. *Болезни органов дыхания у детей*. М.: Боррес; 2019. 300 с.
2. Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Усков А.Н., Куличенко Т.В. и др. *Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей: клинические рекомендации*. М.; 2018. 33 с. Режим доступа: https://pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%9E%D0%A0%D0%92%D0%98%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v1%20+%20T%20+%20K%20_2018.pdf.
3. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. *Часто болеющие дети: современная фармакотерапия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 192 с. Режим доступа: https://studmed.ru/view/romancov-mg-ershov-fi-chasto-boleyushchie-deti-sovremennaya-farmakoterapiya_e9867d2ea2b.html.
4. Александрова В.А. *Основы иммунной системы желудочно-кишечного тракта*. СПб: МАПО; 2006. 44 с.
5. Santos-Valente E., Reisli I., Artaç H., Ott R., Sanal Ö., Bostuz 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.
6. Лазарева Т.С., Жвания Ф.Ф. Желудочно-кишечный тракт, микрофлора и иммунитет. *Педиатрическая фармакология*. 2009;6(1):46–49. Режим доступа: <https://pedpharma.ru/jour/article/view/1043>.
7. Щеплягина Л.А., Чернова В.М., Круглова И.В., Десягин В.М. *Возрастные особенности иммунитета у детей: лекция для врачей*. М.: Анита Пресс; 2008. 34 с.
8. Samuelson D.R., Welsh D.A., Shellito J.E. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol*. 2015;6:1085. doi: 10.3389/fmicb.2015.01085.
9. Qi H., Denning T.L., Soong L. Differential induction of interleukin-10 and interleukin-12 in dendritic cells by microbial toll-like receptor activators and skewing of T-cell cytokine profiles. *Infect Immun*. 2003;71(6):3337–3342. doi: 10.1128/iai.71.6.3337-3342.2003.
10. Mohamadzadeh M., Olson S., Kalina W.V., Ruthel G., Demmin G.L., Warfield K.L. et al. Lactobacilli activate human dendritic cells that skew T cells toward T helper 1 polarization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(8):2880–2885. doi: 10.1073/pnas.0500098102.
11. Tlaskalová-Hogenová H., Štěpánková R., Hudcovic T., Tucková L., Cukrowska B., Lodiňová-Zádníková R. et al. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunol Lett*. 2004;93(2–3):97–108. doi: 10.1016/j.imlet.2004.02.005.
12. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. *Molecular Biology of the Cell*. 5th ed. New York: Garland Science; 2007.
13. Anderson R.C., Cookson A.L., McNabb W.C., Park Z., McCann M.J., Kelly W.J., Roy N.C. Lactobacillus plantarum MB452 enhances the function of the intestinal barrier by increasing the expression levels of genes involved in tight junction formation. *MC Microbiol*. 2010;10:316. doi: 10.1186/1471-2180-10-316.
14. 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.
15. 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.
16. Szajewska H., Skórka A., Ruszczyński M., Gieruszczak-Biatek D. Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute gastroenteritis in children – updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(5):467–476. doi: 10.1111/apt.12403.
17. Szajewska H., Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(10):1149–1157. doi: 10.1111/apt.13404.
18. Dinleyici E.C., Dalgic N., Guven S., Metin O., Yasa O., Kurugol Z. et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 shortens acute infectious diarrhea in a pediatric outpatient setting. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(4):392–396. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.10.009.
19. Savino F., Cordisco L., Tarasco V., Palumeri E., Calabrese R., Oggero R. et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2010;126(3):e526–e533. doi: 10.1542/peds.2010-0433.
20. Pineton de Chambrun G., Neut C., Chau A., Cazaubiel M., Pelerin F., Justen P., Desreumaux P. A randomized clinical trial of Saccharomyces cerevisiae versus placebo in the irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis*. 2015;47(2):119–124. doi: 10.1016/j.dld.2014.11.007.
21. Berin M.C. Bugs versus bugs: probiotics, microbiome and allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;163(3):165–167. doi: 10.1159/000357946.
22. Abad C.L., Safdar N. The role of lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections – a systematic review. *J Chemother*. 2009;21(3):243–252. doi: 10.1179/joc.2009.21.3.243.
23. Locey K.J., Lennon J.T. Scaling laws predict global microbial diversity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(21):5970–5975. doi: 10.1073/pnas.1521291113.

24. Parte A.C. LPSN-list of prokaryotic names with standing in nomenclature. *Nucleic Acids Res.* 2014;42(D1):D613–D616. doi: 10.1093/nar/gkt1111.
25. Parte A.C. LPSN – List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (bacterio.net), 20 years on. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2018;68(6):1825–1829. doi: 10.1099/ijsem.0.002786.
26. Bilen M., Dufour J.C., Lagier J.C., Cadoret F., Daoud Z., Dubourg G., Raoult D. The contribution of culturomics to the repertoire of isolated human bacterial and archaeal species. *Microbiome.* 2018;6(1):94. doi: 10.1186/s40168-018-0485-5.
27. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The Microbiome and the Respiratory Tract. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:481–504. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105238.
28. Fonkou M.D., Dufour J.C., Dubourg G., Raoult D. Repertoire of bacterial species cultured from the human oral cavity and respiratory tract. *Future Microbiol.* 2018;13:1611–1624. doi: 10.2217/fmb-2018-0181.
29. Perdigon G., Alvarez S., Medina M., Vintiñi E., Roux E. Influence of the oral administration of lactic acid bacteria on iga producing cells associated to bronchus. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 1999;12(2):97–102. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12783652/>.
30. Wolvers D., Antoine J.M., Myllyluoma E., Schrezenmeir J., Szajewska H., Rijkers G.T. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of infections by probiotics. *J Nutr.* 2010;140(3):698S–712S. doi: 10.3945/jn.109.113753.
31. Leyer G.J., Li S., Mubasher M.E., Reifer C., Ouweland A.C. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. *Pediatrics.* 2009;124(2):e172–e179. doi: 10.1542/peds.2008-2666.
32. Ichinohe T., Pang I.K., Kumamoto Y., Peaper D.R., Ho J.H., Murray T.S., Iwasaki A. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(13):5354–5359. doi: 10.1073/pnas.1019378108.
33. Salva S., Alvarez S. The Role of Microbiota and Immunobiotics in Granulopoiesis of Immunocompromised Hosts. *Front Immunol.* 2017;8:507. doi: 10.3389/fimmu.2017.00507.
34. Fitzgerald K.A. NLR-containing inflammasomes: central mediators of host defense and inflammation. *Eur J Immunol.* 2010;40(3):595–598. doi: 10.1002/eji.201040331.
35. Lehtoranta L., Pitkäranta A., Korpela R. Probiotics in respiratory virus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(8):1289–1302. doi: 10.1007/s10096-014-2086-y.
36. Kim T.H., Lee H.K. Differential roles of lung dendritic cell subsets against respiratory virus infection. *Immune Netw.* 2014;14(3):128–137. doi: 10.4111/in.2014.14.3.128.
37. Davidson L.E., Fiorino A.M., Snyderman D.R., Hibberd P.L. Lactobacillus GG as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy adults: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(4):501–507. doi: 10.1038/ejcn.2010.289.
38. Wang Y., Li X., Ge T., Xiao Y., Liao Y., Cui Y. et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(31):e4509. doi: 10.1097/MD.0000000000004509.
39. Hao Q., Dong B.R., Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2):CD006895. doi: 10.1002/14651858.CD006895.pub3.
40. Чопяк В.В., Потемкин Г.А., Криль И.И., Белянская Л.М., Мазурак М.В., Лещук-Якимович Х.О. Исследование регуляторных иммунных механизмов и возможностей их коррекции у часто болеющих детей. *Современная педиатрия.* 2015;(3):85–91. doi: 10.15574/SP.2015.67.85.
41. Абатуров О.Е., Агафонова Е.А., Бабищ В.Л., Дитятковский В.А. Новые возможности лечения и профилактики острых респираторных заболеваний у детей. *Современная педиатрия.* 2016;(1):93–99. doi: 10.15574/SP.2016.73.93.

References

1. Tatochenko V.K. *Respiratory diseases in children.* Moscow: Borges; 2019. 300 p. (In Russ.)
2. Baranov A.A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Uskov A.N., Kulichenko T.V. et al. *Acute respiratory viral infection (ARVI) in children: clinical guidelines.* Moscow; 2018. 33 p. (In Russ.) Available at: https://pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%9E%D0%A0%D0%92%D0%98%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v1%20+%20T%20+%20K%20_2018.pdf.
3. Romantsov M.G., Ershov F.I. *Frequently ill children: modern pharmacotherapy.* Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 192 p. (In Russ.) Available at: https://studmed.ru/view/romantsov-mg-ershov-fi-chasto-boleyushchie-deti-sovremennaya-farmakoterapiya_e9867d2ea2b.html.
4. Aleksandrova V.A. *The basics of the immune system of the gastrointestinal tract.* St Petersburg: MAPO; 2006. 44 p. (In Russ.)
5. Santos-Valente E., Reisli I., Artaç H., Ott R., Sanal Ö., 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.
6. Lazareva T., Zhvaniya F. Gastrointestinal tract, microflora and immunity. *Pediatricskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology.* 2009;6(1):46–50. (In Russ.) Available at: <https://pedpharma.ru/jour/article/view/1043>.
7. Shcheplyagina L.A., Chernova V.M., Kruglova I.V., Delyagin V.M. *Age-related characteristics of immunity in children: a lecture to doctors.* Moscow: Anita Press; 2008. 34 p. (In Russ.)
8. Samuelson D.R., Welsh D.A., Shellito J.E. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol.* 2015;6:1085. doi: 10.3389/fmicb.2015.01085.
9. Qi H., Denning T.L., Soong L. Differential induction of interleukin-10 and interleukin-12 in dendritic cells by microbial toll-like receptor activators and skewing of T-cell cytokine profiles. *Infect Immun.* 2003;71(6):3337–3342. doi: 10.1128/iai.71.6.3337-3342.2003.
10. Mohamadzadeh M., Olson S., Kalina W.V., Ruthel G., Demmin G.L., Warfield K.L. et al. Lactobacilli activate human dendritic cells that skew T cells toward T helper 1 polarization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(8):2880–2885. doi: 10.1073/pnas.0500098102.
11. Tlaskalová-Hogenová H., Štěpánková R., Hudcovic T., Tucková L., Cukrowska B., Lodiňová-Zádníková R. et al. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunol Lett.* 2004;93(2-3):97–108. doi: 10.1016/j.imlet.2004.02.005.
12. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. *Molecular Biology of the Cell.* 5th ed. New York: Garland Science; 2007.
13. Anderson R.C., Cookson A.L., McNabb W.C., Park Z., McCann M.J., Kelly W.J., Roy N.C. Lactobacillus plantarum MB452 enhances the function of the intestinal barrier by increasing the expression levels of genes involved in tight junction formation. *MC Microbiol.* 2010;10:316. doi: 10.1186/1471-2180-10-316.
14. 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.
15. 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.
16. Szajewska H., Skórka A., Ruszczyński M., Gieruszczak-Biatek D. Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute gastroenteritis in children—updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(5):467–476. doi: 10.1111/apt.12403.
17. Szajewska H., Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(10):1149–1157. doi: 10.1111/apt.13404.
18. Dinleyici E.C., Dalgic N., Guven S., Metin O., Yasa O., Kurugol Z. et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 shortens acute infectious diarrhea in a pediatric outpatient setting. *J Pediatr (Rio J).* 2015;91(4):392–396. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.10.009.
19. Savino F., Cordisco L., Tarasco V., Palumeri E., Calabrese R., Oggero R. et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 2010;126(3):e526–e533. doi: 10.1542/peds.2010-0433.
20. Pineton de Chambrun G., Neut C., Chau A., Cazaubiel M., Pelerin F., Justen P., Desreumaux P. A randomized clinical trial of Saccharomyces cerevisiae versus placebo in the irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis.* 2015;47(2):119–124. doi: 10.1016/j.dld.2014.11.007.
21. Berin M.C. Bugs versus bugs: probiotics, microbiome and allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;163(3):165–167. doi: 10.1159/000357946.
22. Abad C.L., Safdar N. The role of lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections – a systematic review. *J Chemother.* 2009;21(3):243–252. doi: 10.1179/joc.2009.21.3.243.
23. Locey K.J., Lennon J.T. Scaling laws predict global microbial diversity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(21):5970–5975. doi: 10.1073/pnas.1521291113.

24. Parte A.C. LPSN – list of prokaryotic names with standing in nomenclature. *Nucleic Acids Res.* 2014;42(Database issue):D613–D616. doi: 10.1093/nar/gkt1111.
25. Parte A.C. LPSN – List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (bacterio.net), 20 years on. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2018;68(6):1825–1829. doi: 10.1099/ijsem.0.002786.
26. Bilen M., Dufour J.C., Lagier J.C., Cadoret F., Daoud Z., Dubourg G., Raoult D. The contribution of culturomics to the repertoire of isolated human bacterial and archaeal species. *Microbiome.* 2018;6(1):94. doi: 10.1186/s40168-018-0485-5.
27. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The Microbiome and the Respiratory Tract. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:481–504. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105238.
28. Fonkou M.D., Dufour J.C., Dubourg G., Raoult D. Repertoire of bacterial species cultured from the human oral cavity and respiratory tract. *Future Microbiol.* 2018;13:1611–1624. doi: 10.2217/fmb-2018-0181.
29. Perdigon G., Alvarez S., Medina M., Vintiñi E., Roux E. Influence of the oral administration of lactic acid bacteria on iga producing cells associated to bronchus. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 1999;12(2):97–102. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12783652/>
30. Wolvers D., Antoine J.M., Myllyluoma E., Schrezenmeir J., Szajewska H., Rijkers G.T. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of infections by probiotics. *J Nutr.* 2010;140(3):698S–712S. doi: 10.3945/jn.109.113753.
31. Leyer G.J., Li S., Mubasher M.E., Reifer C., Ouwehand A.C. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. *Pediatrics.* 2009;124(2):e172–e179. doi: 10.1542/peds.2008-2666.
32. Ichinohe T., Pang I.K., Kumamoto Y., Peaper D.R., Ho J.H., Murray T.S., Iwasaki A. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(13):5354–5359. doi: 10.1073/pnas.1019378108.
33. Salva S., Alvarez S. The Role of Microbiota and Immunobiotics in Granulopoiesis of Immunocompromised Hosts. *Front Immunol.* 2017;8:507. doi: 10.3389/fimmu.2017.00507.
34. Fitzgerald K.A. NLR-containing inflammasomes: central mediators of host defense and inflammation. *Eur J Immunol.* 2010;40(3):595–598. doi: 10.1002/eji.201040331.
35. Lehtoranta L., Pitkäranta A., Korpela R. Probiotics in respiratory virus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(8):1289–1302. doi: 10.1007/s10096-014-2086-y.
36. Kim T.H., Lee H.K. Differential roles of lung dendritic cell subsets against respiratory virus infection. *Immune Netw.* 2014;14(3):128–137. doi: 10.4110/in.2014.14.3.128.
37. Davidson L.E., Fiorino A.M., Snyderman D.R., Hibberd P.L. Lactobacillus GG as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy adults: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(4):501–507. doi: 10.1038/ejcn.2010.289.
38. Wang Y., Li X., Ge T., Xiao Y., Liao Y., Cui Y. et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(31):e4509. doi: 10.1097/MD.0000000000004509.
39. Hao Q., Dong B.R., Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2):CD006895. doi: 10.1002/14651858.CD006895.pub3.
40. Chopoyak V.V., Potemkina G.A., Bilyanskaya L.N., Kril' 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.2015.6785.
41. Abaturon O.Ye., Agafonova E.A., Babich V.L., Dityatkovskiy V.A. New possibilities of treatment and prevention of acute respiratory infections in children. *Sovremennaya Pediatriya = Modern Pediatrics.* 2016;(1):93–99. (In Russ.) doi: 10.15574/SP.2016.73.93.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Сугян Нарине Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: narine6969@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Narine G. Sugyan, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Pediatrics at the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: narine6969@mail.ru