

Преимущества мультиштаммовых пробиотиков в терапии инфекционных заболеваний у детей

М.В. Алагова¹, milana.alagova@yandex.ru, В.А. Ратников^{1,2}, К.В. Силав^{1,3}, К.Д. Ермоленко^{1,2}, Т.В. Потапова^{3,4}, А.К. Ратникова⁵

¹ Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9

² Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

³ Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина; 195067, Санкт-Петербург, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 49

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

⁵ Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4

Резюме

Статья посвящена исследованию пробиотиков, их механизмов действия и клинического применения. Пристальное внимание уделено механизмам действия пробиотиков, включая конкуренцию с патогенами за питательные субстраты и сайты адгезии, синтез антимикробных метаболитов (бактериоцины, органические кислоты), укрепление кишечного барьера и модуляцию иммунного ответа. Отдельно рассмотрены риски применения пробиотиков, включая возможность развития системных инфекций, метаболических нарушений и иммунной гиперстимуляции. Подчеркивается необходимость строгого контроля безопасности штаммов, включая их идентификацию, изучение функциональной активности и подтверждение эффективности в рандомизированных клинических исследованиях. Пристальное внимание уделяется преимуществам мультиштаммовых пробиотиков, которые демонстрируют синергетический эффект за счет комбинации различных штаммов, повышающих терапевтическую эффективность. Приведены данные клинических исследований, подтверждающих их преимущества в лечении кишечных инфекций, антибиотик-ассоциированной диареи, острых респираторных заболеваний и других состояний. 14 видов живых пробиотических бактерий в высоких концентрациях: *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. lactis*, *St. thermophilus*, *B. infantis*, *L. bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. salivarius*, *L. fermentum* в проведенных исследованиях подтвердили способность значительно повышать эффективность стандартного лечения диареи вне зависимости от этиологии, снижая риск длительной диареи. В восьми исследованиях было продемонстрировано, что мультиштаммовые пробиотики усиливали иммунную защиту и защитные свойства слизистых оболочек как при инфекционных диареях, так и при респираторных заболеваниях. Результаты проведенного анализа свидетельствуют о значительной перспективности применения мультиштаммовых пробиотиков для профилактики и лечения инфекционных заболеваний у детей, однако отмечается необходимость дальнейших исследований для уточнения их долгосрочных эффектов и безопасности.

Ключевые слова: мультиштаммовые пробиотики, микробиота, иммунная защита, дети, антагонистическая активность

Для цитирования: Алагова МВ, Ратников ВА, Силав КВ, Ермоленко КД, Потапова ТВ, Ратникова АК. Преимущества мультиштаммовых пробиотиков в терапии инфекционных заболеваний у детей. *Медицинский совет*. 2025;19(1):176–184. <https://doi.org/10.21518/ms2025-101>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Advantages of multi-strain probiotics in the treatment of infectious diseases in children

Milana V. Alagova¹, milana.alagova@yandex.ru, Viacheslav A. Ratnikov^{1,2}, Ksenia V. Silav^{1,3}, Konstantin D. Ermolenko^{1,2}, Tatiana V. Potapova^{3,4}, Anna K. Ratnikova⁵

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases; 9, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia

² St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

³ Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin; 49, Piskarevsky Ave., St Petersburg, 195067, Russia

⁴ First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

⁵ North-West District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia

Abstract

The article is devoted to the study of probiotics, their principle of action and clinical application. Particular attention is paid to the mechanisms of action of probiotics, including competition with pathogens in nutrient substrates and adhesion sites, synthesis of antimicrobial metabolites (bacteriocins, organic acids), intestinal barrier and modulation of the immune response. Additional considerations of the risks of using probiotics, including the possibility of developing systemic diseases,

metabolic abilities and hyperstimulation of the immune system. The need for strict control of the safety of strains, including their identification, study of functional activity and confirmation of effectiveness in randomized economic studies is emphasized. Particular attention is paid to the benefits of multi-strain probiotics, which exhibit a synergistic effect due to different strains that increase therapeutic efficacy. In providing research data confirming their benefits in the fight against intestinal infections, antibiotic-associated diarrhea, respiratory diseases and other conditions. 14 species of live probiotic bacteria in high concentrations: *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. lactis*, *St. thermophilus*, *B. infantis*, *L. bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. salivarius*, *L. fermentum* in the studies confirmed the ability to significantly increase the effectiveness of standard treatment for diarrhea regardless of etiology, reducing the risk of prolonged diarrhea. Eight studies demonstrated that multi-strain probiotics enhanced immune defense and protective properties of the mucous membranes in both infectious diarrhea and respiratory diseases. The results of the conducted analysis indicate the importance of using multi-strain probiotics for the prevention and treatment of infectious diseases in children, but it is necessary to monitor the need for research to clarify their long-term effects and safety.

Keywords: multi-strain probiotics, microbiota, immune protection, children, antagonistic activity

For citation: Alagova MV, Ratnikov VA, Silav KV, Ermolenko KD, Potapova TV, Ratnikova AK. Advantages of multi-strain probiotics in the treatment of infectious diseases in children. *Meditinskii Sovet*. 2025;19(1):176–184. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-101>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Более века назад Илья Ильич Мечников выдвинул теорию о том, что состояние здоровья можно улучшить или поддержать с помощью «дружественных бактерий». Предложенная им концепция послужила основой для разработки методологии применения пробиотиков для коррекции разнообразных заболеваний человека.

Слово «пробиотик» происходит от латинского *pro* (для) и греческого *bios* (жизнь) и буквально означает «для жизни». Впервые термин был введен немецким ученым В. Коллатом в 1953 г. для обозначения «активных веществ, необходимых для здорового развития жизни». В 1965 г. этот термин был использован Д.М. Лилли и Р. Стилвеллом в другом контексте для обозначения «веществ, выделяемых одним организмом, которые стимулируют рост другого». Р. Фуллер в 1989 г. [1] конкретизировал и определил пробиотики как «живую микробную кормовую добавку, которая благотворно влияет на животное-хозяина, улучшая его кишечный микробный баланс». В дальнейшем на основе предложенной концепции позитивных эффектов применения пробиотиков были разработаны другие лекарственные субстанции, также оказывающие благоприятное воздействие на микробиоценоз кишечника.

Согласно принятой в 1996 г. классификации, среди препаратов, нормализующих кишечную микрофлору, выделяют четыре поколения [2]:

- I поколение – классические монокомпонентные препараты, содержащие один штамм бактерий;
- II поколение – самоэлиминирующиеся антагонисты, не встречающиеся в кишечнике;
- III поколение – комбинированные препараты: синбиотики и симбиотики;
- IV поколение – иммобилизованные на сорбенте живые бактерии или их метаболиты.

В систематических обзорах пробиотики зачастую разделяют на моноштаммовые (содержащие в препарате один штамм микроорганизмов), двухштаммовые и мультиштаммовые (содержащие более 2 штаммов).

Применение мультиштаммовых пробиотиков основано на общности или наличии доказанного синергизма механизмов действия различных штаммов. Для ряда пробиотиков доказано наличие сходных механизмов действия разных штаммов, видов и даже родов пробиотических микроорганизмов.

Многие пробиотики демонстрируют тождественные функции при формировании колонизационной резистентности, регуляции транзита кишечного содержимого и нормализации нарушенной микробиоты, реализуя эти эффекты посредством увеличения производства короткоцепочечных жирных кислот или снижения внутрипросветного pH в толстой кишке.

Следует, однако, отметить, что наличие данных об эффективности применения каждого из штаммов, включенных в состав мультиштаммового пробиотика, не является подтверждением его собственной эффективности, а заявленные эффекты конкретного пробиотического продукта должны быть подтверждены надлежащими клиническими исследованиями вне зависимости от количества использованных штаммов. Гетерогенность мультиштаммовых пробиотиков по составу входящих в них пробиотических бактерий может служить препятствием к их «включению/встраиванию» в состав резидентной микробиоты и приводить к росту числа побочных эффектов, особенно в сенситизированном или иммунокомпрометированном организме, поскольку вариабельная микробная масса препарата, а иногда и дополнительно включенные в его состав компоненты способны критически увеличивать антигенную и микробную нагрузку на макроорганизм.

Перед применением в клинической практике бактерии, входящие в состав пробиотиков, необходимо идентифицировать валидизированными (желательно молекулярно-генетическими) методами с обязательным определением их функциональной активности. Безопасность пробиотических штаммов должна быть подтверждена в исследованиях *in vitro*, *in vivo* на животных и в 1-й фазе клинических исследований [3, 4]. Только штамм с расширенным механизмом действия, эффективность

которого доказана по меньшей мере в одном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), может быть отнесен к группе пробиотиков. Микроорганизмы могут быть включены в группу пробиотических препаратов, если соответствуют следующим критериям [4]:

- способность выживать при пассировании через желудочно-кишечный тракт, что предполагает их резистентность к соляной кислоте и желчи;
- способность к адгезии на эпителиальных клетках кишечника с последующей колонизацией;
- положительное стабилизирующее воздействие на кишечную микрофлору;
- апатогенность;
- антагонизм по отношению к условно-патогенной и патогенной флоре;
- сохранение жизнеспособности как в пищевых продуктах, так и в процессе получения фармакопейных лиофилизированных препаратов;
- быстрое размножение при колонизации кишечного тракта;
- способность к персистенции с проявлением штаммовых свойств;
- стабильность при хранении (сохранение жизнеспособности бактерий при длительном сроке хранения).

При выборе культур производственных штаммов необходимо учитывать технологические критерии, по которым должны оцениваться штаммы [5, 6]. Пробиотический штамм должен:

- обладать высокой скоростью роста, размножения, способностью к быстрому накоплению бактериальной биомассы (не менее $1-2 \times 10^9$ КОЕ/мл) и различных биологически активных веществ;
- быть безвредным для людей, животных и окружающей среды;
- быть стабильным в отношении продуктивности и требований, определенных технологическими условиями культивирования;
- хорошо расти при использовании сравнительно дешевых и доступных питательных сред;
- обладать устойчивостью к воздействию неблагоприятных факторов длительного хранения – не менее одного года.

На сегодняшний день, согласно требованиям ВОЗ, безопасность каждого нового штамма пробиотика должна быть доказана в исследованиях, изучающих его антибиотикорезистентность, токсигенность, гемолитическую и метаболическую активность (например, способность продуцировать D-лактат, деконъюгировать желчные кислоты) [7].

Применение пробиотиков теоретически может привести к следующим побочным эффектам:

- развитие системных инфекций;
- активизация потенциально опасных метаболических путей (например, чрезмерный синтез D-лактата);
- гиперстимуляция иммунной системы с развитием аутоиммунных заболеваний;
- передача генов патогенным бактериям, например, генов антибиотикорезистентности.

В случае если производитель решит использовать в составе своих продуктов штаммы, уже получившие статус

безопасности, дополнительных исследований, доказывающих безопасность продукта, не требуется [8].

Столь требовательное отношение к безопасности пробиотических продуктов связано с тем, что на сегодняшний день уже описано 33 случая развития фунгемии, вызванной *Saccharomyces cerevisiae* (или *Saccharomyces boulardii*) у пациентов, принимавших данный пробиотик [9, 10]. Известно как минимум о 8 случаях бактериемии, ассоциированных с приемом пробиотиков, содержащих лактобациллы. Кроме развития системных инфекций, прием пробиотиков может быть потенциально опасен развитием ацидоза в связи с чрезмерным образованием D-лактата бактериальными ферментами. Клетки человека плохо метаболизируют D-лактат, поэтому его активная продукция может приводить к развитию метаболического ацидоза, особенно у новорожденных и детей с синдромом короткой кишки, в связи со сниженной экскреторной функцией почек и повышением кишечной проницаемости [11, 12]. Факт влияния пробиотиков на функционирование иммунной системы хозяина заставляет предположить возможность чрезмерной стимуляции иммунного ответа и развития аутоиммунных или воспалительных реакций в ответ на прием пробиотических бактерий. И хотя в клинической практике такие случаи не зафиксированы, опасения на этот счет остаются [12, 13].

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПРОБИОТИКОВ

Несмотря на существенное разнообразие и широкое применение пробиотических штаммов, их механизмы действия окончательно не изучены. Механизмы действия пробиотиков во многом схожи с таковыми у представителей нормальной кишечной микробиоты человека, однако их эффект может различаться в зависимости от рода, вида и штамма. Ниже представлены основные механизмы действия и функции пробиотиков [14–16]:

- предотвращение адгезии патогенов;
- конкуренция за пищевые субстраты;
- антагонистическая активность;
- продукция цитопротективных веществ;
- ацидификация толстокишечного содержимого;
- стимуляция иммунного ответа;
- продукция ферментов, обеспечивающих гидролиз клетчатки, белков, жиров, углеводов/крахмала, деконъюгацию желчных кислот;
- синтез витаминов, аминокислот, холестерина, мочевой кислоты, органических кислот;
- укрепление цитоскелета (экспрессия тропомиозина TM-5, синтез актина и окклюзина);
- снижение проницаемости кишечного барьера (фосфорилирование белка межклеточных соединений);
- повышение синтеза муцина (стимуляция гена MUC-3).

Таким образом, применение пробиотических штаммов способно предотвращать колонизацию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) условно-патогенными и патогенными микроорганизмами за счет угнетения их размножения вследствие конкуренции за питательные вещества и сайты прикрепления на эпителиальных клетках,

а также путем синтеза ряда антибактериальных метаболитов, антагонистически активных в отношении патогенов (органические кислоты, бактериоцины, амины и т.д.). Сочетание многообразных механизмов симбиотического действия пробиотиков и собственных иммунобиологических факторов защиты макроорганизма лежит в основе феномена повышения его колонизационной резистентности.

ПРОДУКЦИЯ МЕТАБОЛИТОВ, НЕОБХОДИМЫХ ДЛЯ МАКРООРГАНИЗМА

В процессе своей жизнедеятельности пробиотические штаммы осуществляют синтез метаболитов, которые поступают в системный кровоток и участвуют в поддержании гомеостаза макроорганизма. В первую очередь к таким метаболитам относятся короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) – ацетат, пропионат и бутират, которые поддерживают регуляцию энергетического гомеостаза (особенно в колоноцитах), а также служат сигнальными молекулами для клеток иммунной системы, определяя их дифференцировку и противовоспалительную активность [18].

В ходе своей жизнедеятельности пробиотические микроорганизмы также продуцируют различные медиаторы: допамин, норадреналин, серотонин, гамма-аминомасляную кислоту, ацетилхолин и гистамин [19].

Кроме этого, пробиотики синтезируют такие незаменимые для макроорганизма метаболиты, как, например, триптофан (незаменимая аминокислота, является предшественником серотонина) [20] и витамины группы В, выполняющие роль коферментов множества биохимических процессов в организме человека: рибофлавин (витамин В2), кобаламин (витамин В12) и фолиевую кислоту [21].

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОБИОТИКОВ

Механизмы влияния пробиотиков на иммунную систему человека к настоящему времени достаточно хорошо изучены. Пробиотики способны оказывать воздействие как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет, реализуя свои эффекты на всех уровнях взаимодействия с эпителиальными и иммунокомпетентными клетками [22].

Пробиотические штаммы, с одной стороны, распознаются дендритными клетками, регулирующими адаптивный иммунный ответ, с другой – вызывают активацию поверхностных эпителиальных рецепторов врожденного иммунитета. В обоих случаях происходит активация каскада иммунологических реакций, который характеризуется выработкой различных цитокинов и хемокинов, передачей сигналов другим иммунным клеткам (моноциты/макрофаги, Т- и В-лимфоциты, НК-клетки), сопровождающейся повышением их функциональной активности, а также усилением образования секреторного IgA [23]. Кроме того, положительное влияние пробиотиков на кишечный мукозальный иммунитет связано с повышением продукции клетками слизистой оболочки муцинов, белков плотных соединений и увеличением количества бокаловидных клеток и клеток Панета. Именно эти механизмы лежат в основе эффектов усиления локальной

и системной противoinфекционной защиты организма, продемонстрированных при применении различных пробиотических штаммов, среди которых наиболее хорошо изученными в отношении влияния на иммунитет являются *Lactocaseibacillus spp.* [24].

Взаимодействие компонентов пробиотических бактерий с иммунокомпетентными клетками хозяина прямо или опосредованно ведет к активации местного и системного противовоспалительного иммунного ответа за счет стимуляции синтеза противовоспалительных цитокинов (в основном интерлейкина-4 и интерлейкина-10). Адекватный уровень противовоспалительных цитокинов определяет направленность дифференцировки регуляторных иммунных клеток (в первую очередь Т-регуляторных лимфоцитов), что проявляется угнетением провоспалительных реакций и поддержанием противовоспалительного иммунного ответа [16, 22]. Такая способность пробиотиков регулировать Т-клеточную дифференцировку и усиливать созревание и дифференцировку дендритных клеток является ключевым фактором, определяющим их влияние на формирование иммунологической толерантности, в том числе оральной, и потенциальную возможность использования в клинической практике с целью профилактики и лечения аллергических и аутоиммунных заболеваний [25].

За счет вышеуказанных механизмов пробиотики способны оказывать эффект практически на все органы и системы человека. Однако пробиотические микроорганизмы не способны устойчиво колонизировать ЖКТ человека, поэтому развитие данных эффектов во многом определяется временем экспозиции пробиотиков и их активностью в толстой кишке [26].

В последние годы все большее внимание уделяется изучению взаимодействий между различными штаммами пробиотиков и их комбинациями для достижения оптимальных оздоровительных эффектов. Некоторые штаммы пробиотиков могут усиливать действия друг друга, что приводит к улучшению ферментации, повышению выработки метаболитов (в первую очередь КЦЖК). В некоторых случаях одни штаммы способны подавлять рост или активность других, что может негативно влиять на эффективность пробиотической терапии. Антагонистическая активность может проявляться в конкуренции за ресурсы, что приводит к снижению численности менее конкурентоспособных штаммов. Некоторые пробиотические штаммы могут взаимодействовать с клетками иммунной системы, стимулируя или угнетая различные иммунные реакции, что важно для поддержания баланса микрофлоры и обеспечения эффективного иммунного ответа.

Использование мультиштаммовых пробиотиков имеет ряд преимуществ:

1. Улучшение терапевтического эффекта: комбинирование разных штаммов может привести к более выраженному лечебному эффекту по сравнению с применением одиночного штамма. Например, одна культура может способствовать улучшению пищеварения, в то время как другая поддерживает иммунный ответ [27].

2. Устойчивость к неблагоприятным условиям: смешанные культуры могут быть более устойчивыми

к изменениям в окружающей среде кишечника, что увеличивает вероятность успешной колонизации. В частности, было показано, что смесь лактобактерий и бифидобактерий наиболее эффективно способствует снижению адгезии патогенных микроорганизмов к эпителию кишечника по сравнению с использованием отдельных штаммов пробиотиков [28].

3. Расширение спектра антагонистического действия: комбинация пробиотиков может обеспечить защиту против большего числа патогенов и расширить спектр метаболических процессов, на которые пробиотик оказывает воздействие.

Полученные данные о микробной регуляции свойств микроорганизмов открывают перспективы для разработки нового класса пробиотиков. Эти пробиотики могут быть основаны на способности определенных микроорганизмов усиливать защитный потенциал индигенной микрофлоры индивидуума, что позволит улучшить здоровье и повысить устойчивость к инфекционным агентам.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МУЛЬТИШТАММОВЫХ ПРОБИОТИКОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В последние десятилетия наблюдается значительный рост интереса к пробиотикам как к инструменту поддержания здоровья, профилактики и лечения инфекционных заболеваний, а также снижения тяжести и частоты постинфекционных осложнений у детей.

Детский организм, находясь на этапе активного роста и развития, особенно чувствителен к изменениям микробиоты (дисбиотические сдвиги). Правильное формирование и поддержание здоровья кишечной микробиоты играет важную роль в укреплении иммунной системы, улучшении пищеварения и метаболизма, а также в предотвращении инфекционных и аллергических заболеваний. Пробиотики могут стать мощным инструментом для достижения этих целей, предоставляя уникальные возможности для коррекции дисбаланса микробиоты и поддержки общего состояния здоровья.

Применение пробиотиков у детей основано на анализе их клинической эффективности в различных возрастных группах. Пробиотики у детей продемонстрировали высокую эффективность при широком спектре состояний [1, 29–32]:

- лечение и профилактика кишечных инфекций;
- снижение побочных эффектов при приеме антибиотиков;
- лечение и профилактика антибиотик-ассоциированной диареи;
- лечение и профилактика острых респираторных инфекций;
- комплексная терапия инфекций мочевыводящих путей;
- профилактика системных инфекций.

В 2014 г. на российском фармацевтическом рынке появился новый мультипробиотический комплекс Бак-Сет, изготовленный на основе оригинальных штаммов микроорганизмов, включенных в перечень QPS европейского качества.

Результаты исследования кислотоустойчивости пробиотических штаммов Бак-Сет при pH = 2 в течение 2 ч подтвердили их высокую жизнеспособность. К преимуществам препарата также относятся гарантия жизнеспособности и заявленного количества бактерий до конца срока годности, отсутствие в составе лактозы, ароматизаторов и генетически модифицированных организмов. Препарат не требует хранения в холодильнике. Все штаммы, входящие в состав линейки препаратов Бак-Сет, секвенированы и паспортизованы; подобная расшифровка генома бактерий подтверждает их идентичность, а также отсутствие мутагенного потенциала, что критично важно для данного класса препаратов.

С учетом возрастных особенностей состава кишечной микробиоты пробиотический комплекс выпускают в двух сбалансированных формах – Бак-Сет Беби и Бак-Сет Форте. Бак-Сет Беби содержит 7 штаммов микроорганизмов: *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *St. thermophilus*, а также наиболее оптимальный для пищеварения детей раннего возраста пребиотик (фруктоолигосахариды из инулина), усиливающий действие пробиотических бактерий. Разрешен к применению у детей с рождения.

В состав Бак-Сет Форте входит 14 видов живых пробиотических бактерий в высоких концентрациях: *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. lactis*, *St. thermophilus*, *B. infantis*, *L. bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. salivarius*, *L. fermentum*, что позволяет им достигать толстого кишечника без потери активности и жизнеспособности.

Сочетание разных микроорганизмов в составе Бак-Сета способствует подавлению ферментативной активности патогенных и условно-патогенных бактерий в толстой кишке, в частности β-глюкуронидазы, азоредуктазы и нитроредуктазы [33]. Пробиотические агенты также предотвращают колонизацию патогенов путем конкурентного ингибирования сайтов связывания [34]. Специфические адгезивные свойства лактобацилл и бифидобактерий обусловлены взаимодействием между поверхностными белками микроорганизмов и муцинами энтероцитов и колоноцитов. Эти свойства позволяют ингибировать колонизацию патогенных бактерий и обеспечивают антагонистическую активность данных пробиотиков, сопоставимую с эффектами антибактериальных препаратов [35]. Так, N. Das et al. продемонстрировали, что лактобациллы и бифидобактерии, аналогичные входящим в состав Бак-Сета, ингибируют широкий спектр наиболее значимых энтеротропных патогенов, включая *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Helicobacter pylori*, *Listeria monocytogenes* и *Rotavirus* [36, 37].

G. Grandy et al. провели сравнительный анализ эффективности двух пробиотических продуктов: моноштаммового пробиотика, содержащего *Saccharomyces boulardii*, и мультиштаммового пробиотика, содержащего лактобациллы и бифидобактерии [38]. Результаты исследования показали, что оба пробиотика снижали длительность диареи на 58–67 ч, однако применение *S. boulardii*, в отличие от мультиштаммового пробиотика, не приводило

к уменьшению частоты рвоты и длительности лихорадки. Одним из объяснений данного феномена может являться факт, выявленный E. Miletì et al.: комбинация трех штаммов лактобацилл показала более выраженную способность значительного усиления выработки цитокинов по сравнению с применением каждого штамма по отдельности [39]. В последующих исследованиях, где применялись мультиштаммовые пробиотические препараты, другие авторы также наблюдали выраженный эффект в отношении сокращения продолжительности диареи [40, 41].

В поддержку этих данных свидетельствует систематический обзор A. Tremblay et al., выделившим двенадцать исследований, которые подтвердили, что мультиштаммовые пробиотики значительно повышают эффективность стандартного лечения диареи вне зависимости от этиологии, снижая риск длительной диареи. В восьми исследованиях было продемонстрировано, что мультиштаммовые пробиотики усиливали иммунную защиту и защитные свойства слизистой оболочки [42].

Применение Бак-Сета показало высокую эффективность при комплексной терапии острых кишечных инфекций в исследовании М.Д. Субботиной, Т.М. Черновой. В группе, получавшей Бак-Сет в течение 10 дней, средняя продолжительность диарейного синдрома была на 2,14 дня меньше, чем в группе сравнения [43]. У 80% детей основной группы уже к третьему дню восстанавливался аппетит, в то время как в группе сравнения за это время аппетит улучшился только у 46,5% пациентов. В копроцитограмме на фоне приема Бак-Сета уменьшались признаки нарушения переваривания и всасывания (исчезали зерна крахмала, мышечные волокна и нейтральный жир) у 90,0%, в группе сравнения – у 51,2% детей. Количество больных с нормальной концентрацией бифидобактерий в основной группе после коррекции составило 80,0%, лактобактерий – 85,0%. Результаты представленного исследования позволяют рекомендовать мультипробиотик Бак-Сет для включения в комплексное лечение острой кишечной инфекции у детей с целью интенсификации этиотропной терапии и улучшения микробиоценоза кишечника. На фоне применения комплекса Бак-Сет у детей с инфекционной диареей сокращаются сроки выздоровления и снижаются эпидемиологические риски распространения возбудителей кишечных инфекций в организованных детских коллективах.

Особого внимания заслуживают протективные свойства мультиштаммовых пробиотиков в отношении антибиотик-ассоциированных диарей. По данным F.C. Lang и G. Zoppi et al., мультиштаммовые препараты уменьшали частоту дефекации, в то время как 3 различных моноштаммовых пробиотика на длительность диареи повлиять не смогли [44, 45]. Объединенный анализ данных десяти рандомизированных контролируемых испытаний с использованием только *Lactobacillus rhamnosus* GG показал значительную защитную эффективность этого штамма в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи. При добавлении штамма *Bifidobacterium lactis* BB-12 смесь из двух штаммов демонстрировала значительное увеличение протективного эффекта (RR = 0,22; 95% ДИ:

0,12–0,39). Смесь, содержащая *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium lactis* BB-12 и *Lactobacillus acidophilus* LA-5, показала значительное снижение частоты антибиотик-ассоциированной диареи (RR = 0,17; 95% ДИ: 0,05–0,64), в то время как смесь из четырех штаммов не была эффективной (RR = 2,1; 95% ДИ: 0,42–10,3).

В ходе исследования, проведенного академиком А.В. Гореловым и соавт., было показано, что у детей с бактериальными осложнениями острой респираторной инфекции, получавших антибактериальную терапию, в основной группе, принимавшей мультипробиотик, на фоне терапии не наблюдалось значимых изменений в консистенции кала, в то время как в группе сравнения в процессе приема антибиотика консистенция кала статистически значимо сместилась в область умеренной диареи. Более того, у детей основной группы, получавших на фоне системной антибактериальной терапии мультипробиотик Бак-Сет, микробное разнообразие кишечной микробиоты поддерживалось на исходном уровне на протяжении всего лечения и еще как минимум в течение 2 нед. после его завершения. В то время как в группе сравнения к окончанию антибактериальной терапии отмечалось статистически значимое увеличение количества оппортунистических энтерококков, снижение доли бифидобактерий. Исследование микробиоты проводилось методом секвенирования гена 16s РНК. Полученные результаты позволяют предположить, что прием мультипробиотика Бак-Сет способствует поддержанию стабильности кишечной микробиоты и консистенции кала в ходе антибиотикотерапии, а также предупреждает антибиотик-ассоциированные нарушения как в ходе антибактериальной терапии, так и в период восстановления после нее [46, 47].

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из ключевых преимуществ мультиштаммовых пробиотиков является их синергетическое взаимодействие, при котором один штамм может стимулировать рост другого за счет производства метаболитов, таких как КЦЖК, которые служат источником энергии для других бактерий. Например, *L. rhamnosus* и *B. lactis* могут совместно улучшать барьерную функцию кишечника, что приводит к более выраженному противовоспалительному эффекту. Мультиштаммовые пробиотики обладают широким спектром действия, что позволяет им одновременно влиять на несколько энтеротропных патогенов. Они способны значимым образом укреплять кишечный барьер, стимулируя выработку муцина и усиливая плотные контакты между эпителиальными клетками, снижая тем самым проницаемость кишечника. Так, *Lactobacillus plantarum* и *Bifidobacterium longum* усиливают экспрессию окклюдина и зонулина. Мультиштаммовые пробиотики активнее модулируют иммунную систему, воздействуя как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет. Например, *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium bifidum* совместно усиливают продукцию секреторного иммуноглобулина А, обеспечивающего резистентность слизистых оболочек и окончательную элиминацию патогенов.

Еще одним важным механизмом является антагонизм к патогенам, при котором разные штаммы продуцируют различные антимикробные вещества, такие как бактериоцины, перекись водорода и органические кислоты, что создает более широкий спектр защиты против патогенов. Мультиштаммовые пробиотики более эффективно конкурируют с патогенными микроорганизмами за ресурсы и места адгезии в кишечнике. Показано, что *Lactobacillus casei* и *Bifidobacterium breve* совместно снижают адгезию диареогенных *Escherichia coli* к эпителиальным клеткам кишечника, снижая риск развития и тяжесть инфекций. Безусловным ключевым преимуществом мультиштаммовых пробиотиков является способность наиболее эффективно восстанавливать баланс кишечной микробиоты, что особенно важно после антибиотикотерапии. Разные штаммы могут стимулировать рост разнообразных симбиотических бактерий, одновременно подавляя рост условно-патогенных микроорганизмов.

Мультиштаммовые пробиотики также более адаптивны к индивидуальным особенностям кишечной микробиоты, которая уникальна у каждого человека. Разные штаммы могут компенсировать недостатки друг друга, что повышает вероятность успешной колонизации и положительного эффекта. Они также усиливают метаболическую активность резидентной кишечной микробиоты, что приводит к увеличению производства полезных метаболитов (бутират, ацетат, пропионат). Эти метаболиты играют ключевую роль в поддержании здоровья кишечника, снижении воспаления и улучшении энергетического обмена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследования свойств кишечной микробиоты, а также ее взаимоотношений с макроорганизмом позволили с новых позиций подойти к разработке

современных пробиотических средств и стратегий их назначения. Можно ожидать, что большее генетическое разнообразие обеспечит более широкую платформу для эффективности мультиштаммовых пробиотиков. Мультиштаммовые пробиотики демонстрируют превосходство над моноштаммовыми благодаря своей способности воздействовать на несколько механизмов одновременно, включая синергетическое взаимодействие штаммов, укрепление кишечного барьера, модуляцию иммунной системы, антагонизм к патогенам и восстановление баланса микробиоты. Эти свойства делают их более эффективными в профилактике и лечении различных заболеваний, особенно в условиях сложных патологий, где требуется многофакторное воздействие. Однако для полного понимания их потенциала необходимы дальнейшие исследования, включая изучение долгосрочных эффектов и безопасности. Предполагается, что эффекты ряда моноштаммовых пробиотиков могут быть незначительными у ряда пациентов. Мультиштаммовые пробиотики способны обеспечить более универсальное благотворное влияние при их широком применении. Это приведет к тому, что большая часть исследуемой популяции отреагирует и может, в свою очередь, привести к большему общему размеру эффекта. Значительным достижением последних лет является создание инновационных пробиотических средств, в частности Бак-Сета, обладающих как общими, свойственными всем пробиотикам, так и узконаправленными механизмами действия, предназначенными для научно обоснованного управления микрофлорой кишечника. Использование их в клинической практике позволит повысить эффективность этиологической и патогенетической терапии инфекционных заболеваний у детей.

Поступила / Received 10.02.2025
Поступила после рецензирования / Revised 24.02.2025
Принята в печать / Accepted 28.02.2025

Список литературы / References

- Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol.* 1989;66(5):365–378. Available at: <https://www.sci-hub.ru/10.1111/j.1365-2672.1989.tb05105.x>.
- Мазанкова ЛН, Лыкова ЕА. Пробиотики: характеристика препаратов и выбор в педиатрической практике. *Детские инфекции.* 2004;(1):18–23. Режим доступа: <https://elibrary.ru/kapqzd>. Mazankova LN, Lykova EA. Probiotics: characteristics of drugs and choice in pediatric practice. *Children Infections.* 2004;(1):18–23. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/kapqzd>.
- Saarela M, Mogensen G, Fondén R, Mättö J, Mattila-Sandholm T. Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. *J Biotechnol.* 2000;84(3):197–215. [https://doi.org/10.1016/S0168-1656\(00\)00375-8](https://doi.org/10.1016/S0168-1656(00)00375-8).
- Saarela MH. Safety aspects of next generation probiotics. *Curr Opin Food Sci.* 2019;30:8–13. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2018.09.001>.
- Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK, Beardsley J, Mertz D, Johnston BC. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12(12):CD006095. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006095.pub4>.
- Reid G, Jass J, Sebulsky MT, McCormick JK. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(4):658–672. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.4.658-672.2003>.
- Shewale RN, Sawale PD, Khedkar C, Singh A. Selection criteria for probiotics: A review. *Int J Probiotics Prebiotics.* 2014;9(1):17–22. Available at: https://www.researchgate.net/publication/288067379_Selection_criteria_for_probiotics_A_review.
- Klaenhammer TR, Kullen MJ. Selection and design of probiotics. *Int J Food Microbiol.* 1999;50(1-2):45–57. [https://doi.org/10.1016/S0168-1605\(99\)00076-8](https://doi.org/10.1016/S0168-1605(99)00076-8).
- Aucutt JN, Fayen J, Grossnicklas H, Morrissey A, Lederman MM, Salata RA. Invasive infection with *Saccharomyces cerevisiae*: report of three cases and review. *Rev Infect Dis.* 1990;12(3):406–411. <https://doi.org/10.1093/clinids/12.3.406>.
- Santino I, Alari A, Bono S, Teti E, Marangi M, Bernardini A et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia, a possible consequence of the treatment of Clostridium difficile colitis with a probiotic. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2014;27(1):143–146. <https://doi.org/10.1177/039463201402700120>.
- Ishida N, Suzuki T, Tokuhiko K, Nagamori E, Onishi T, Saitoh S et al. D-lactic acid production by metabolically engineered *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biosci Bioeng.* 2006;101(2):172–177. <https://doi.org/10.1263/jbb.101.172>.
- Baek SH, Kwon EY, Bae SJ, Cho BR, Kim SY, Hahn JS. Improvement of D-Lactic Acid Production in *Saccharomyces cerevisiae* Under Acidic Conditions by Evolutionary and Rational Metabolic Engineering. *Biotechnol J.* 2017;12(10):1700015. <https://doi.org/10.1002/biot.201700015>.
- Van den Nieuwboer M, Brummer RJ, Guarner F, Morelli L, Cabana M, Claassen E. The administration of probiotics and synbiotics in immune compromised adults: is it safe? *Benef Microbes.* 2015;6(1):3–17. <https://doi.org/10.3920/BM2014.0079>.
- Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ et al. Probiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods.* 2019;8(3):92. <https://doi.org/10.3390/foods8030092>.
- Latif A, Shehzad A, Niazi S, Zahid A, Ashraf W, Iqbal MW et al. Probiotics: mechanism of action, health benefits and their application in food industries. *Front Microbiol.* 2023;14:1216674. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1216674>.

16. Mazziotta C, Tognon M, Martini F, Torreggiani E, Rotondo JC. Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human Health. *Cells*. 2023;12(1):184. <https://doi.org/10.3390/cells12010184>.
17. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr*. 2019;10(Suppl. 1):S49–S66. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy063>.
18. Markowiak-Kopeć P, Śliżewska K. The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients*. 2020;12(4):1107. <https://doi.org/10.3390/nu12041107>.
19. Martínez-Guardado I, Arbolea S, Grijoia FJ, Kaliszewska A, Gueimonde M, Arias N. The Therapeutic Role of Exercise and Probiotics in Stressful Brain Conditions. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3610. <https://doi.org/10.3390/ijms23073610>.
20. Purton T, Staskova L, Lane MM, Dawson SL, West M, Firth J et al. Prebiotic and probiotic supplementation and the tryptophan-tryptophan pathway: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;123:1–13. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.12.026>.
21. Gu Q, Li P. Biosynthesis of Vitamins by Probiotic Bacteria. In: Rao A, Rao L (eds.). *Probiotics and Prebiotics in Human Nutrition and Health*. InTech; 2016, pp. 135–148. <https://doi.org/10.5772/63117>.
22. Madsen K. Probiotics and the immune response. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(3):232–234. <https://doi.org/10.1097/00004836-200603000-00014>.
23. Rautava S, Arvilommi H, Isolauri E. Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants. *Pediatr Res*. 2006;60(2):221–224. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000228317.72933.db>.
24. Capurso L. Thirty Years of Lactobacillus rhamnosus GG: A Review. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(Suppl. 1):S1–S41. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001170>.
25. Maldonado Galdeano C, Cazorla SI, Lemme Dumit JM, Vélez E, Perdigón G. Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System. *Ann Nutr Metab*. 2019;74(2):115–124. <https://doi.org/10.1159/000496426>.
26. Ashraf R, Shah NP. Immune system stimulation by probiotic microorganisms. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54(7):938–956. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.619671>.
27. Mahajan M, Manjot K. Probiotics and health benefits: A review. *Int J Food Nutr Sci*. 2022;11(6):117–125. Available at: <https://ijfans.org/issue-content/probiotics-and-health-benefits-a-review-631>.
28. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, Gibson GR, Rastall RA. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(10):605–616. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0173-3>.
29. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(11):CD003048. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003048.pub3>.
30. Arora T, Singh S, Sharma RK. Probiotics: Interaction with gut microbiome and antibiotic potential. *Nutrition*. 2013;29(4):591–596. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.07.017>.
31. Brüssow H. Probiotics and prebiotics in clinical tests: an update. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1157. <https://doi.org/10.12688/f1000research.19043.1>.
32. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F et al. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76(2):232–247. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003633>.
33. Claus SP, Guillou H, Ellero-Simatos S. The gut microbiota: a major player in the toxicity of environmental pollutants? *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2016;2:16003. <https://doi.org/10.1038/nnpjbiofilms.2016.3>.
34. Corr SC, Hill C, Gahan CG. Understanding the mechanisms by which probiotics inhibit gastrointestinal pathogens. *Adv Food Nutr Res*. 2009;56:1–15. [https://doi.org/10.1016/S1043-4526\(08\)00601-3](https://doi.org/10.1016/S1043-4526(08)00601-3).
35. Соловьева ОИ, Симаненков ВИ, Суворов АН, Ермоленко ЕИ, Шумихина ИА, Свиридо ДА. Использование пробиотиков и аутопробиотиков в лечении синдрома раздраженной толстой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(7):115–120. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/460/459>. Solov'eva OI, Simanenkov VI, Suvorov AN, Ermolenko EI, Shumihina IA, Svirido DA. The use of probiotics and autoprobiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(7):115–120. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/460/459>.
36. Das NC, Patra R, Dey A, Mukherjee S. Probiotics as Efficacious Therapeutic Option for Treating Gut-Related Diseases: Molecular and Immunobiological Perspectives. In: Behera KK, Bist R, Mohanty S, Bhattacharya M (eds.). *Prebiotics, Probiotics and Nutraceuticals*. Singapore: Springer; 2022, pp. 69–93. https://doi.org/10.1007/978-981-16-8990-1_5.
37. Bermudez-Brito M, Plaza-Diaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(2):160–174. <https://doi.org/10.1159/000342079>.
38. Grandy G, Medina M, Soria R, Terán CG, Araya M. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children. *BMC Infect Dis*. 2010;10:253. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-253>.
39. Mileti E, Matteoli G, Iliev ID, Rescigno M. Comparison of the immunomodulatory properties of three probiotic strains of Lactobacilli using complex culture systems: prediction for in vivo efficacy. *PLoS ONE*. 2009;4(9):e7056. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007056>.
40. Giacchi V, Sciacca P, Betta P. Multistrain probiotics: the present forward the future. In: Watson RR, Preedy VR (eds.). *Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics. Bioactive Foods in Health Promotion*. Academic Press; 2016, pp. 279–302. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802189-7.00019-8>.
41. Vasilopoulou L, Spyromitrou-Xioufi P, Ladomenou F. Effectiveness of probiotics and synbiotics in reducing duration of acute infectious diarrhea in pediatric patients in developed countries: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2021;180(9):2907–2920. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04046-7>.
42. Tremblay A, Bronner S, Binda S. Review and Perspectives on *Bifidobacterium lactis* for Infants' and Children's Health. *Microorganisms*. 2023;11(10):2501. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11102501>.
43. Субботина МД, Чернова ТМ. Преимущества мультипробиотического комплекса Бак-Сет в коррекции микробиологических нарушений при острых кишечных инфекциях у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;(16):6–13. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/whopttr>. Subbotina MD, Chernova TM. Advantages of multi-strain bac-set probiotic complex in microecological disorders' correction in acute diarrhea in children. *Effective Pharmacotherapy*. 2016;(16):6–13. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/whopttr>.
44. Lang FC. Use of a multi-species probiotic: For the prevention of antibiotic associated diarrhea. *Nutrafoods*. 2010;9(2):27–31. <https://doi.org/10.1007/BF03223333>.
45. Zoppi G, Cinquetti M, Benini A, Bonamini E, Minelli EB. Modulation of the intestinal ecosystem by probiotics and lactulose in children during treatment with ceftriaxone. *Curr Ther Res*. 2001;62(5):418–435. [https://doi.org/10.1016/S0011-393X\(01\)89006-8](https://doi.org/10.1016/S0011-393X(01)89006-8).
46. Горелов АВ, Мелехина ЕВ, Сидельникова ЭС. Профилактика нарушений биоценоза у детей с острыми респираторными инфекциями, получающих антибактериальную терапию. *PMJ*. 2019;(10):26–31. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Profilaktika_narusheniy_biotsenoza_u_detey_s_ostrymi_respiratornymi_infekciyami_poluchayuschih_antibakterialnyuyu_terapiyu/. Gorelov AV, Melekhina EV, Sidel'nikova ES. Prevention of biocenosis imbalance in children with acute upper respiratory tract infection receiving antibacterial treatment. *RMJ*. 2019;(10):26–31. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Profilaktika_narusheniy_biotsenoza_u_detey_s_ostrymi_respiratornymi_infekciyami_poluchayuschih_antibakterialnyuyu_terapiyu/.
47. Горелов АВ, Каннер ЕВ, Мелехина ЕВ, Сидельникова ЭС. Совершенствование превентивной микробиомсберегающей терапии при применении антибиотиков у детей с острыми респираторными инфекциями. *Вопросы практической педиатрии*. 2020;15(2):41–50. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-2-41-50>. Gorelov AV, Kanner EV, Melekhina EV, Sidel'nikova ES. Improving preventive microbiome-sparing therapy in children with acute respiratory infections receiving antibiotics. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2020;15(2):41–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-2-41-50>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Алагова Милана Витальевна, аспирант научно-исследовательского отдела кишечных инфекций, Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; <https://orcid.org/0009-0002-8967-2059>; milana.alagova@yandex.ru

Ратников Вячеслав Альбертович, д.м.н., профессор, и. о. генерального директора, Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; профессор кафедры лучевой диагностики, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; <https://orcid.org/0000-0002-9645-8408>; dr.ratnikov@mail.ru

Силав Ксения Викторовна, аспирант научно-исследовательского отдела кишечных инфекций, Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; врач, Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина; 195067, Санкт-Петербург, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 49; <https://orcid.org/0009-0008-0264-9504>; ms.silav@mail.ru

Ермоленко Константин Дмитриевич, д.м.н., заведующий научно-исследовательским отделом кишечных инфекций, Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; доцент кафедры инфекционных болезней Медицинского института, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; <https://orcid.org/0000-0002-1730-8576>; ermolenko.kd@yandex.ru

Потапова Татьяна Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; заведующая отделением, Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина; 195067, Санкт-Петербург, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 49; <https://orcid.org/0009-0008-8604-9345>; tatjana.potapova2013@yandex.ru

Ратникова Анна Константиновна, к.м.н., врач-кардиолог высшей категории, старший научный сотрудник, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-3279-6448>

Information about the authors:

Milana V. Alagova, Postgraduate Student of the Research Department of Intestinal Infections, Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases; 9, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-8967-2059>; milana.alagova@yandex.ru

Viacheslav A. Ratnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Acting General Director, Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases; 9, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; Professor of the Department of Radiology, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9645-8408>; dr.ratnikov@mail.ru

Ksenia V. Silav, Postgraduate Student of the Research Department of Intestinal Infections, Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases; 9, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; Physician, Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin; 49, Piskarevsky Ave., St Petersburg, 195067, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-0264-9504>; ms.silav@mail.ru

Konstantin D. Ermolenko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Department of Intestinal Infections, Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases; 9, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Medical Institute, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1730-8576>; ermolenko.kd@yandex.ru

Tatiana V. Potapova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Infectious Diseases, First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Head of Department, Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin; 49, Piskarevsky Ave., St Petersburg, 195067, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-8604-9345>; tatjana.potapova2013@yandex.ru

Anna K. Ratnikova, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist of the Highest Category, Senior Researcher, North-West District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3279-6448>