

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т. Е.

Проверил: к.м.н., ассистент Педанова Е. А.

Реферат

«Роль пробиотиков в формировании микробиоты кишечника у детей»

Выполнил: врач-ординатор Душанина М. О.

Красноярск
2020 г.

Содержание:

Введение.....	4
Значение кишечной микробиоты.....	4
Функции кишечной микробиоты.....	5
Происхождение кишечной микробиоты.....	6
Кишечная микробиота и atopические заболевания (атопическая экзема и бронхиальная астма)	6
Роль <i>B. breve</i> в составе комбинированного препарата.....	7
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG и их роль в составе комбинированного препарата	8
Список используемой литературы	11

Список сокращений

АтД - атопический дерматит

БА - бронхиальная астма

ГВ - грудного вскармливания

ГОС — галактоолигосахариды грудного молока

ДМС - детская молочная смесь

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

КМ – кишечная микробиота

КЦЖК - короткоцепочечных жирных кислот

ОГМ - олигосахаридов грудного молока

Введение

В последнее время большое внимание уделяется роли пробиотиков в коррекции нарушений кишечной микробиоты (КМ) у детей и взрослых. Формирование КМ происходит у ребенка сразу после рождения. Важнейшие микроорганизмы (в том числе и бифидобактерии) ребенок получает от матери [1]. Последующее развитие КМ модулируется особыми компонентами, присутствующими в грудном молоке и способствующими селективной колонизации [2]. Этот процесс представляет собой уникальный пример коэволюции макро- и микроорганизмов, причем обе стороны выигрывают от этого взаимодействия [3]. В последние годы получены новые данные о роли сообщества кишечных микробов, обитающих в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) ребенка, которые выполняют различные физиологические и метаболические функции [4]. Эти исследования позволили выяснить, что уменьшение микробного разнообразия или изменение состава КМ, обычно обозначаемое термином «дисбиоз», может возникать как в раннем возрасте, так и в последующие возрастные периоды. Процесс накопления все большего количества клинических и экспериментальных данных помогает понять, каким образом состав КМ в раннем детстве оказывает влияние на состояние здоровья и формирование ряда заболеваний у взрослого человека. Эта концепция основана на углубленном изучении роли пробиотиков в развитии КМ, начиная с грудного и раннего возраста [5].

Значение кишечной микробиоты

ЖКТ содержит много разнообразных микроорганизмов, которые представляют собой сложную микробную экосистему, получившую современное название «кишечная микробиота» и достигающую максимальной численности микроорганизмов в толстой кишке [6]. КМ играет ключевую роль в поддержании здоровья человека. Различные нарушения в составе КМ, обозначаемые термином «дисбиоз», часто становятся пусковым механизмом развития ряда аллергических, аутоиммунных и онкологических заболеваний, метаболических нарушений и воспалительных процессов в ЖКТ [7]. В качестве средств, которые активно используются для коррекции состава КМ как у детей, так и у взрослых, находят широкое применение живые микробные препараты (пробиотики) и нерасщепляемые пищеварительными ферментами человека, но ферментируемые полезными кишечными микроорганизмами соединения – пребиотики, к которым в первую очередь относятся олигосахариды грудного молока [8].

Только сравнительно недавно стало возможно изучение состава КМ без культивирования штаммов — с помощью метагеномики на основании последовательности ДНК микробных клеток [9]. Благодаря этому выяснилось, что только примерно половина микроорганизмов, обитающих в организме, может быть выявлена с помощью классического метода культивирования, тогда как около 50% из них относятся к

некультивируемым. Современные данные, полученные с помощью метагеномики, дают более полную картину сложного состава КМ [10].

В составе КМ присутствуют шесть типов: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Tenerientes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*. В составе микробиома взрослого человека около 90% составляют *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [11], тогда как у детей преобладают *Actinobacteria* и в особенности *Bifidobacteria* [12]. Для взрослых характерно присутствие более разнообразной КМ, выявляется большее количество видов [13]. Ранее считалось, что число микробных клеток в организме человека в 10 раз превосходит число его собственных соматических клеток, но последние данные указывают на соотношение 1:1 [14]. Что касается соотношения генов, суммарно представленных в составе кишечного микробиома, то их число в 150 раз превышает число генов организма человека и составляет 3,3 млн генов бактериального происхождения [15]. Кроме того, микробное сообщество постоянно находится под влиянием изменчивых факторов, связанных с состоянием пищеварительной системы, включая колебания уровня рН, высокую концентрацию желчных кислот в двенадцатиперстной кишке, меняющуюся скорость кишечного транзита, разноплановое влияние нутритивных факторов. Имеют значение и свойства самих микроорганизмов (адгезивные свойства, ферментативная активность и др.).

Функции кишечной микробиоты

Микробное сообщество выполняет важнейшую роль в расщеплении сложных нерасщепившихся в верхних отделах ЖКТ соединений, в первую очередь белков, полипептидов и сложных углеводов. Кроме того, микробы участвуют в расщеплении собственных, продуцируемых в ЖКТ гликанов-муцинов, а у ребенка первого года жизни — олигосахаридов грудного молока (ОГМ). Важной функцией КМ является конкурентная защита от патогенных бактерий. КМ также необходима для правильного развития иммунной системы [16]. В частности, это проявляется в стимуляции синтеза секреторных IgA, в поддержании популяции различных Т-клеток в кишечнике, включая регуляторные Т-клетки (Treg), Т-хелперы (Th1) и (Th17) [17].

КМ играет большую роль в биотрансформации желчных кислот, продукции витаминов и синтезе короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) — ацетата, пропионата и бутирата. Наиболее важное свойство КЦЖК — трофическое действие на клетки кишечного эпителия. Например, бутират служит очень ценным энергетическим источником для энтероцитов.

Индигенная кишечная микробиота имеет значительные индивидуальные различия, а разные виды микроорганизмов выполняют в ряде случаев противоположную роль. Например, одни микробы способствуют развитию Treg, тогда как другие стимулируют развитие T17. Именно поэтому сбалансированная аутохтонная микрофлора необходима для нормального развития ассоциированной со слизистой лимфоидной ткани и участвует в

выработке механизмов индукции толерантности с участием Treg-клеток. В исследовании на мышах-гнотобионтах было показано, что *Bacteroides fragilis* способны подавлять Treg-активность и тормозить продукцию противовоспалительных цитокинов [18].

В похожем по дизайну исследовании было показано, что штаммы *Clostridium* у безмикробных мышей повышают продукцию ИЛ-10 Treg-клетками в *lamina propria* [19]. Способностью модулировать продукцию Treg обладают различные виды бифидобактерий.

Происхождение кишечной микробиоты

Традиционно принято считать, что кишечник новорожденного изначально стерилен, но сразу после родов начинается его активная колонизация. Однако этот процесс во многом зависит от двух факторов: метода родоразрешения — физиологического, вагинального или кесарева сечения [20] и от вида вскармливания — грудного (ГВ) или детской молочной смесью (ДМС). Основные изменения состава КМ происходят на самых ранних этапах развития и зависят от того, проводилась ли антибиотикотерапия, были ли у ребенка кишечные инфекции и от вида вскармливания [21].

Кишечная микробиота и atopические заболевания (атопическая экзема и бронхиальная астма)

Среди Th2-опосредованных заболеваний, связанных со значением кишечной микробиоты, наиболее важны atopический дерматит (АтД) и бронхиальная астма (БА). Важно подчеркнуть, что связь между этими заболеваниями и особенностями состава КМ можно проследить уже с первых дней после рождения.

У детей первого года жизни наиболее распространенным аллергическим заболеванием является АтД [22]. Связь между КМ и развитием АтД доказана с помощью ПЦР-метода, благодаря которому выявлены различия в составе КМ в возрасте 1 мес, которые предшествовали появлению симптомов АтД, возникавших в течение первых двух лет жизни.

Например, по имеющимся данным, обнаружение в составе КМ *E. coli* связано с повышенным риском АтД, а наличие *Clostridium difficile* — с риском atopических проявлений, таких как экзема, одышка и аллергическая сенсibilизация [20]. Эти данные получены в большом исследовании с участием 646 детей, в ходе которого установлена связь между *E. coli* и развитием IgE-опосредованной экземы у детей первого года жизни [20]. Снижение разнообразия микробов в составе КМ в этом периоде тесно коррелирует с развитием АтД в раннем возрасте. Выяснилось также, что бутират-продуцирующие бактерии (*Coprococcus entactis*) способствуют уменьшению тяжести симптомов АтД [24]. Низкий уровень продукции бутирата не влияет на клиническое течение АтД [25].

Однообразие и монотонность микробного пейзажа служат предрасполагающим фоном для развития аллергических заболеваний.

Установлена корреляция между низким уровнем *Bifidobacteria*, *Akkermansia* и *Faecalibacterium* и развитием атопических заболеваний [26]. Считается, что существует «окно возможностей», когда успешная ранняя колонизация способна предотвратить развитие заболевания, например, за счет использования пробиотиков. Например, у детей, которые получали дополнительно *Bifidobacterium breve* в раннем постнатальном периоде (1 неделя и 3 мес), отмечено снижение риска АтД на первом году жизни [27]. Существует также несколько исследований, в процессе которых пробиотические штаммы получали беременные женщины [28]. Впоследствии у их детей риск развития АтД был достоверно ниже. Эти результаты следует считать обнадеживающими и перспективными, как и другие данные о снижении риска пищевой аллергии на фоне назначения пробиотиков [29].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что особенности раннего развития КМ у ребенка непосредственно влияют на риск развития БА в последующие периоды жизни [30]. Механизм этого явления связан с неправильным формированием КМ, что в свою очередь вызывает нарушение иммунного гомеостаза на первом году жизни [31]. КМ выполняет важную роль в перинатальном программировании [32]. Риск развития БА выше у тех детей, у которых в первые 100 дней жизни формируется дисбиоз и выявляется наличие особых микробов. В канадском исследовании с участием 319 детей было показано, что у младенцев с высоким риском развития БА на первом году жизни выявлялись *Lachnospira*, *Veilonella*, *Faecalibacterium*, *Rothia*. Это сопровождалось изменением профиля фекальных метаболитов. В эксперименте на мышах было показано, что введение этих метаболитов вызывает воспалительный процесс в дыхательных путях и участвует в этиологии БА [32, 33].

В другом исследовании обнаружено, что однообразие состава КМ у детей первого года жизни сопряжено с высоким риском развития БА в 7 лет [34]. Низкий уровень *Lachnospira* и высокое содержание *Clostridium* у трехмесячных детей имеют достоверную связь с дебютом БА в 4 года. Предложено использовать определение этих двух микроорганизмов в качестве биомаркера развития БА [35].

Роль *B. breve* в составе комбинированного препарата

Бифидобактерии *B. breve* относятся к тем микроорганизмам, которые одними из первых колонизируют ЖКТ новорожденного. Они составляют от 25% до 80% культивируемых бактерий, которые выделяются из стула как ребенка, так и взрослого человека [36]. *B. breve* относятся к анаэробным грампозитивным микроорганизмам, подвижностью не обладают [37]. Хотя они обнаруживаются постоянно и у взрослых, но в количественном отношении и особенно благодаря своим ферментативным характеристикам имеют особое значение для детей, начиная с периода новорожденности [38]. Именно благодаря своей особой метаболической активности и обладая способностью наиболее полно метаболизировать ОГМ, *B. breve* играют ведущую роль в качестве основного представителя КМ у детей, находящихся

на грудном вскармливании [39]. *B. breve* относятся к одному из трех наиболее значимых видов бифидобактерий, обладающих незаменимой функцией для ребенка на самых ранних этапах развития.

Для структуры генома *B. breve* характерно наличие одной циркулярной хромосомы, состоящей из 2 422 6784-bp с относительно высокой долей гуанина-цитозина (58,7%) в ее составе. *B. breve* — это сахаролитические микроорганизмы, чье существование зависит от наличия сложных углеводов в просвете ЖКТ в качестве субстрата и источника энергии для их жизнедеятельности. Кроме того, для метаболизма *B. breve* необходима сиаловая кислота, присутствующая в грудном молоке. В результате ферментации углеводов *B. breve* продуцируют молочную и уксусную кислоту (лактат и ацетат), создавая вокруг себя кислую среду, губительно действующую на условно-патогенную флору [40]. Кроме того, эти бактерии способны синтезировать многочисленные ферменты (которые отсутствуют в организме человека и животных), в том числе фруктозо-6-фосфат-фосфокетолазу, которая способна ферментировать непереваренные углеводы, а также расщеплять ГОС — галактоолигосахариды грудного молока. Бифидобактерии уникальны тем, что передаются от матери ребенку в процессе родов, а затем их рост поддерживается и стимулируется посредством грудного вскармливания за счет уникальных олигосахаридов грудного молока. Еще один важный компонент грудного молока, как отмечалось выше, — это сиаловая кислота, причем в геноме *B. breve* есть генный кластер, единственная роль которого — участие в метаболизме этой кислоты.

Еще один примечательный факт: *B. breve* обнаруживаются как в ЖКТ взрослого и ребенка, так и в самом грудном молоке, куда попадают благодаря механизму бактериальной транслокации. В результате длительной совместной эволюции с макроорганизмом *B. breve* проявляют прекрасное симбиотическое взаимодействие, участвуя в метаболизме сложных неперевариваемых углеводов.

Отмечено также, что с возрастом содержание *B. breve* в организме значительно снижается. Одно из объяснений этого факта заключается в отсутствии у данного микроорганизма антибиотикоустойчивости, поэтому любой эпизод антибиотикотерапии становится негативным фактором. Отмечено также, что к снижению популяции *B. breve* в организме приводит появление шига-токсин-продуцирующих *E. coli*, что еще раз свидетельствует о важной роли *B. breve* в поддержании кишечного гомеостаза.

Lactobacillus rhamnosus GG и их роль в составе комбинированного препарата

В последнее время опубликовано два подробных научных обзора о роли лактобактерий LGG, где представлена история открытия штамма, результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований и данные последних метаанализов по данной теме [41, 42]. Поэтому в данном разделе

сведения о пробиотическом штамме *Lactobacillus rhamnosus* GG изложены в компактном виде.

Для LGG характерен ряд важных свойств, способствующих устойчивости при его назначении и высокой степени выживаемости в организме человека, в том числе у детей начиная с периода новорожденности.

Важнейшее свойство, определяющее терапевтический потенциал любого пробиотика, — резистентность при прохождении желудочного и кишечного барьера, в том числе устойчивость к высокой концентрации солей желчных кислот в двенадцатиперстной и тонкой кишке. Благодаря такой устойчивости LGG имеют возможность благополучно миновать агрессивную среду и достичь комфортного места своего обитания в просвете толстой кишки. Надо отметить, что подобной устойчивости способствует то обстоятельство, что в геноме LGG присутствует ген, кодирующий гидролазу желчных кислот. Это обеспечивает высокую степень резистентности по отношению к желчным кислотам, присутствующим в верхних отделах ЖКТ, и способствует успешному выживанию LGG в агрессивной дуоденальной и тонкокишечной среде.

Штамм LGG обладает целым набором свойств, позволяющих ингибировать условно-патогенные и патогенные микроорганизмы, благодаря чему данный штамм способен конкурентно взаимодействовать с потенциально опасными микроорганизмами и, более того, имеет определенную терапевтическую активность при острых кишечных инфекциях. Благодаря жгутикообразным структурам — пилиям LGG может фиксироваться на поверхности клеток кишечного эпителия, тем самым препятствуя фиксации вредных микроорганизмов.

К числу механизмов конкурентного взаимодействия LGG относится их способность продуцировать лактат и вырабатывать бактерицины, что создает неблагоприятную среду для условно-патогенных микроорганизмов.

LGG также обладает способностью деградации токсинов, которые выделяют другие бактериальные клетки. Очень важна способность LGG развиваться в пристеночной слизи и взаимодействовать с клеточными рецепторами, оставляя в неприкосновенности клетки кишечного эпителия.

Начиная с 1987 г. LGG были многократно исследованы в разноплановых клинических испытаниях и при самых разнообразных показаниях, включая такие группы пациентов, как новорожденные и недоношенные дети, беременные и кормящие женщины, а также взрослые и пожилые люди с различными заболеваниями [43]. Опубликовано несколько метаанализов, свидетельствующих о высокой степени эффективности и безопасности LGG.

Как известно, КМ является метаболическим активным органом, и благодаря своим хорошо изученным свойствам штамм LGG вносит важный вклад в состояние обменных процессов, происходящих в толстой кишке. Оказывая большое влияние на модуляцию кишечной микробиоты, LGG также выполняет ключевую роль в формировании и стимуляции

ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани, тем самым поддерживая иммунную систему организма. По мнению ряда авторитетных исследователей, абсолютное преобладание в составе КМ бифидобактерий и лактобацилл представляет собой «наиболее здоровую микробную композицию».

Список используемой литературы

1. Milani C., Duranti S., Bottacini F., Casey E., Turrone F., Mahony J. et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota // *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017; 81 (4).
2. Penders J., Thijs C., Vink C., Stelma F. F., Snijders B., Kummeling I. et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy // *Pediatrics.* 2006; 118 (2): 511–521.
3. Ley R. E., Hamady M., Lozupone C., Turnbaugh P. J., Ramey R. R., Bircher J. S. et al. Evolution of mammals and their gut microbes // *Science.* 2008; 320 (5883): 1647–1651.
4. Munyaka P. M., Khafipour E., Ghia J. E. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications // *Front Pediatr.* 2014; 2: 109.
5. Saavedra J. M., Dattilo A. M. Early development of intestinal microbiota: implications for future health // *Gastroenterol Clin N Am.* 2012; 41 (4): 717–731.
6. Palmer C., Bik E. M., DiGiulio D. B., Relman D. A., Brown P. O. Development of the human infant intestinal microbiota // *PLoS Biol.* 2007; 5 (7): e177.
7. Koenig J. E., Spor A., Scalfone N., Fricker A. D., Stombaugh J., Knight R. et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108 (Suppl. 1): 4578–4585.
8. Wong J. M., de Souza R., Kendall C. W., Emam A., Jenkins D. J. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids // *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40 (3): 235–243.
9. Hopkins M. J., Macfarlane G. T., Furrie E., Fite A., Macfarlane S. Characterisation of intestinal bacteria in infant stools using real-time PCR and northern hybridisation analyses // *FEMS Microbiol Ecol.* 2005; 54 (1): 77–85.
10. Gill S. R., Pop M., Deboy R. T., Eckburg P. B., Turnbaugh P. J., Samuel B. S. et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome // *Science.* 2006; 312 (5778): 1355–1359.
11. Rajilic-Stojanovic M., Smidt H., de Vos W. M. Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited // *Environ Microbiol.* 2007; 9 (9): 2125–2136.
12. Turrone F., Peano C., Pass D. A., Foroni E., Severgnini M., Claesson M. J. et al. Diversity of Bifidobacteria within the infant gut microbiota // *PLoS One.* 2012; 7 (5): e36957.
13. Eckburg P. B., Bik E. M., Bernstein C. N., Purdom E., Dethlefsen L., Sargent M. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // *Science.* 2005; 308 (5728): 1635–1638.
14. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body // *PLoS Biol.* 2016; 14 (8): e1002533.
15. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K. S., Manichanh C. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // *Nature.* 2010; 464 (7285): 59–65.
16. Kaplan J. L., Shi H. N., Walker W. A. The role of microbes in developmental immunologic programming // *Pediatr Res.* 2011; 69 (6): 465–72.
17. Gaboriau-Routhiau V., Rakotobe S., Lecuyer E., Mulder I., Lan A., Bridonneau C. et al. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses // *Immunity.* 2009; 31 (4): 677–689.
18. Mazmanian S. K., Round J. L., Kasper D. L. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease // *Nature.* 2008; 453 (7195): 620–625.
19. Atarashi K., Tanoue T., Shima T., Imaoka A., Kuwahara T., Momose Y. et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species // *Science.* 2011; 331 (6015): 337–341.
20. Penders J., Thijs C., Vink C., Stelma F. F., Snijders B., Kummeling I. et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy // *Pediatrics.* 2006; 118 (2): 511–521.

21. Koenig J. E., Spor A., Scalfone N., Fricker A. D., Stombaugh J., Knight R. et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108 (Suppl 1): 4578–4585.
22. Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H., Kero P., Koskinen P., Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebocontrolled trial // *Lancet*. 2001; 357 (9262): 1076–1079.
23. Penders J., Thijs C., van den Brandt P. A., Kummeling I., Snijders B., Stelma F. et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study // *Gut*. 2007; 56 (5): 661–667.
24. Wang M., Karlsson C., Olsson C., Adlerberth I., Wold A. E., Strachan D. P. et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema // *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121 (1): 129–134.
25. Nylund L., Nermes M., Isolauri E., Salminen S., de Vos W. M., Satokari R. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria // *Allergy*. 2015; 70 (2): 241–244.
26. Simonyte Sjodin K., Vidman L., Ryden P., West C. E. Emerging evidence of the role of gut microbiota in the development of allergic diseases // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016; 16 (4): 390–395.
27. Fujimura K. E., Sitarik A. R., Havstad S., Lin D. L., Levan S., Fadrosch D. et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation // *Nat Med*. 2016; 22 (10): 1187–1191.
28. Ismail I. H., Boyle R. J., Licciardi P. V., Oppedisano F., Lahtinen S., Robins-Browne R. M. et al. Early gut colonization by *Bifidobacterium breve* and *B. catenulatum* differentially modulates eczema risk in children at high risk of developing allergic diseases // *Pediatr Allergy Immunol*. 2016; 27 (8): 838–846.
29. Isolauri E., Arvola T., Sutas Y., Moilanen E., Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema // *Clin Exp Allergy*. 2000; 30 (11): 1604–1610.
30. Feehley T., Plunkett C. H., Bao R. Y., Hong S. M. C., Culleen E., Belda-Ferre P. et al. Healthy infants harbor intestinal bacteria that protect against food allergy // *Nat Med*. 2019; 25 (3): 448.
31. Johnson C. C., Ownby D. R. The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases // *Transl Res*. 2017; 179: 60–70.
32. Johnson C. C., Ownby D. R. Allergies and asthma: do atopic disorders result from inadequate immune homeostasis arising from infant gut Dysbiosis? // *Expert Rev Clin Immunol*. 2016; 12 (4): 379–388.
33. Azad M. B., Kozyrskyj A. L. Perinatal programming of asthma: the role of gut microbiota // *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012: 932072.
34. Arrieta M. C., Stiemsma L. T., Dimitriu P. A., Thorson L., Russell S., Yurist-Doutsch S. et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma // *Sci Transl Med*. 2015; 7 (307): 307ra152.
35. Abrahamsson T. R., Jakobsson H. E., Andersson A. F., Bjorksten B., Engstrand L., Jenmalm M. C. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age // *Clin Exp Allergy*. 2014; 44 (6): 842–850.
36. Stiemsma L. T., Arrieta M. C., Dimitriu P. A., Cheng J., Thorson L., Lefebvre D. L. et al. Shifts in *Lachnospira* and *Clostridium* sp. in the 3-month stool microbiome are associated with preschool age asthma // *Clin Sci*. 2016; 130 (23): 2199–2207.
37. Picard C., Fioramonti J., Francois A., Robinson T., Neant F., Matuchansky C. Review article: bifidobacteria as probiotic agents — physiological effects and clinical benefits // *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22: 495–512.
38. Egan M., O'Connell Motherway M., Ventura M., van Sinderen M. Genetics and Molecular Biology Metabolism of Sialic Acid by *Bifidobacterium breve* // *Environ. Microbiol*. 2014, 80: 14, 4414–4426.

39. Tabbers M. M., de Milliano I., Roseboom M. G., Benninga M. A. Is Bifidobacterium breve effective in the treatment of childhood constipation? Results from a pilot study // Nutr J. 2011, 10: 19.
40. Mayo B. Bifidobacteria: Genomics and molecular aspects. Norfolk, UK: Caister Academic, 2010.
41. Fushinobu S. Unique Sugar Metabolic Pathways of Bifidobacteria // Bioscience, Biotechnology and Biochemistry. 2010, 74 (12), 2374–2384.
42. Захарова И. Н., Борзова Е. Ю., Симакова М. А. Lactobacillus rhamnosus GG: опыт применения в детской гастроэнтерологической практике // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019; 64 (6): 20–29.
43. Грибакин С. Г., Тимофеева А. Г., Боковская О. А. Пробиотик Lactobacillus rhamnosus GG (LGG®): что мы знаем об эффективности и безопасности? // Лечащий Врач. 2019, № 4, 92–95.
44. Макарова С. Г., Намазова-Баранова Л. С., Ерешко О. А., Ясаков Д. С., Садчиков П. Е. Кишечная микробиота и аллергия. Про- и пребиотики в профилактике и лечении аллергических заболеваний // Педиатрическая фармакология. 2019; 16 (1): 7–18.