

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-355-361

ЕДИНСТВО СИСТЕМЫ «КИШЕЧНИК — ЛЕГКИЕ» И РОЛЬ ПОЛЕЗНОЙ МИКРОБИОТЫ В ЗАЩИТЕ ОТ ИНФЕКЦИЙ

Т.Е. Таранушенко

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

Проект «Микробиом человека» определил повышенное внимание мирового медицинского сообщества к изучению микробиома человека с оценкой вклада симбиотных микроорганизмов в развитие различной патологии, и не только ЖКТ. Активно дискутируется возможность взаимодействия между кишечником и легкими (ось «кишечник — легкие») посредством микробиоты, что допускает вероятность участия микроорганизмов в развитии респираторных заболеваний. В обзоре представлены результаты исследований, посвященных изучению особенностей взаимодействия кишечника и легких при инфекционных заболеваниях, сопровождающихся мукозальным воспалением. Обсуждается взаимосвязь кишечной микробиоты с состоянием защитного барьера респираторного тракта на основе современных механизмов, которые дополняются новыми данными, полученными в последних исследованиях SARS-CoV-2. Рассмотрена значимость полезных бактерий (симбиотов) в реакциях местного и системного иммунного ответа, их способность модифицировать болезнь и в перспективе модулировать терапевтические стратегии, а также быть ресурсом профилактической медицины и выступать в качестве инструмента по управлению инфекционными заболеваниями. Обозначены трудности, с которыми сталкиваются врачи, принявшие решение включить пробиотик в схему лечения и профилактики при различных патологических состояниях. Представлены данные о возможности применения пробиотиков у детей при респираторных инфекциях и COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиота, микробиом, пробиотики, дети, мукозальный иммунитет, бифидобактерии.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Таранушенко Т.Е. Единство системы «кишечник — легкие» и роль полезной микробиоты в защите от инфекций. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(4):355–361. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-355-361.

Unity of bowel-lung axis and the role of beneficial microbiota in anti-infectious protection

T.E. Taranushenko

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

NIH Human Microbiome Project determined particular attention of the worldwide medical community to the study of the human microbiome and the assessment of the impact of symbiotic microorganisms in the development of various (not only gastrointestinal) disorders. Potential interactions between the bowel and lungs (bowel-lung axis) via microbiota that allow for the possible involvement of microorganisms in the development of respiratory diseases are actively debated. This paper reviews studies on the pattern of interactions between bowel and lungs in infectious diseases associated with mucosal inflammation. The association between gut microbiota and the protective barrier of the respiratory tract based on known mechanisms and novel data derived from recent studies on SARS-CoV-2 is discussed. The relevance of beneficial bacteria (symbionts) in local and systemic immune responses, their disease-modifying and, eventually, therapeutic strategy-modifying properties, the ability to be a resource of preventive medicine and an orchestrating tool for infections are addressed. Practitioners' difficulties with probiotics in preventive and treatment schedules for various conditions are highlighted. Finally, the use of probiotics in children with respiratory infections and COVID-19 is uncovered.

KEYWORDS: microbiota, microbiome, probiotics, children, mucosal immunity, Bifidobacterium.

FOR CITATION: Taranushenko T.E. Unity of bowel-lung axis and the role of beneficial microbiota in anti-infectious protection. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(4):355–361 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-355-361.

ВВЕДЕНИЕ

Взаимосвязь желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и респираторной системы на основе представлений об оси, связывающей кишечник и легкие, активно обсуждается в высококорейтинговых научных изданиях.

Согласно сформулированной научной концепции микробиом кишечника оказывает значимое влияние на поддержание нормального биоценоза дыхательных путей и функциональное состояние легких [1–3].

Важность микробиома не вызывает сомнений. Известно, что микробиом человека играет значимую роль в формировании, «обучении» и функционировании иммунной системы человека, при этом микробной экосистеме ЖКТ принадлежит особое место, так как кишечник имеет наибольшую контактную поверхность с внешним миром. Через поступление пищевых антигенов и присутствие различных представителей микробного сообщества, а также их метаболитов и молекулярных микроструктур кишечник

оказывает существенное влияние на иммунорегуляторные процессы в организме [4, 5].

Вместе с тем различные внешние факторы (нерацональное питание, болезни, лекарственные препараты и др.) могут изменять качественный и количественный состав симбиоты и этим провоцировать ряд патологических состояний, сопровождающихся снижением барьерных функций кишечника, ограничением адгезивной способности нормальной микрофлоры по отношению к эпителию кишечника с образованием защитного пристеночного слоя, снижением синтеза антимикробных веществ (органических кислот, перекиси водорода и других биологически активных субстанций), ослаблением конкуренции с патогенными микроорганизмами за источники питания, избыточным присутствием факультативных и транзиторных бактерий с высоким инфекционным потенциалом и риском инвазии и транслокации патогенов, в том числе в системный кровоток [5, 6].

Способность кишечной микробиоты противостоять инфекции при энтеральном пути проникновения является бесспорным фактом, однако механизмы выстраивания такой защиты и современные представления о взаимодействии различных систем единого организма в условиях угрозы или течения инфекционного процесса вызывают особый интерес исследователей и являются необычайно актуальными в настоящее время, когда мультисистемные проявления патологических состояний перестают быть редкостью. Предложенные научные гипотезы рассматривают влияние микробных метаболитов, эндотоксинов, цитокинов и нейропептидов кишечника на респираторную систему через кровоток; при этом подчеркивается двунаправленное (перекрестное) взаимодействие по оси «кишечник — легкие». Ряд исследований свидетельствуют о влиянии метаболитов кишечной микробиоты на миграцию гемопоэтических предшественников костного мозга и на разрешение воспалительного процесса в легких [7, 8].

Научные поиски и дискуссии о взаимодействии макроорганизма с патогенами и симбионтами человека имеют большое значение не только для понимания причинно-следственных связей, но и для расширения представлений о важности микробиоты кишечника в поддержании здоровья, предупреждении развития болезней и создании терапевтических подходов в клинической практике.

Связь между слизистой оболочкой легких и кишечника прослежена в последних научных работах, посвященных COVID-19 [8–10]. При известной тропности вируса SARS-CoV-2 к эпителию слизистой дыхательных путей многочисленные сведения указывают на ЖКТ как на не менее важную мишень для вируса. При этом кишечный дисбиоз и сопутствующие повреждения барьера с транслокацией бактерий, лейкоцитов и медиаторов воспаления способствуют ухудшению респираторного статуса больных COVID-19. В связи с этими новыми данными предлагаются дополнительные терапевтические вмешательства с применением пре- и пробиотиков, которые нацелены на восстановление состояния зубиоза путем модуляции кишечной микробиоты. Предложенный подход направлен на улучшение течения инфекции и предотвращение худших исходов COVID-19.

Установлено, что предупредительные сигналы от комменсалов кишечника воздействуют на слизистую оболочку легких и усиливают противовирусное состояние эпителиальных и/или иммунокомпетентных клеток, а также

контролируют репликацию вируса на ранних этапах инфекции. Повышение врожденного иммунитета при этом способствует повышению эффективности клеточного и гуморального адаптивного ответа в последующем течении COVID-19. Серьезного внимания заслуживают данные о причастности дисбиоза кишечника к повышенной смертности от респираторных инфекций, вероятно, вследствие дисрегуляции иммунного ответа, с повышенной секрецией интерферона γ , интерлейкина (ИЛ) 6, CCL2 и снижением регуляторных Т-клеток в легких и ЖКТ [9–11].

МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ КИШЕЧНИКА И РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

Значение кишечной микробиоты и ее взаимосвязь с состоянием слизистой оболочки респираторного тракта рассматриваются с позиции четырех наиболее изученных механизмов, которые в настоящее время дополняются новыми данными, полученными в последних исследованиях SARS-CoV-2 [11–17]:

1. *Мукозальный иммунитет.* Иммунитет слизистой реализуется через единую структурированную систему МАЛТ (мукозассоциированная лимфоидная ткань), которая обеспечивает многоуровневую противомикробную защиту организма: от «пассивной» гуморальной через активный антиген-неспецифический врожденный иммунитет к высокоспецифическому адаптивному иммунитету с возможностью перехода с местного уровня на системный. Особенностью МАЛТ, позволяющей считать эту систему отдельной и самостоятельной, является «закон хоминга МАЛТ». В соответствии с этим законом активация адаптивного иммунитета на любом уровне МАЛТ запускает пул антиген-специфических клеток, часть которых остается на исходном уровне иммунного ответа, а часть выходит в системный кровоток и транспортируется в другие отделы МАЛТ (происходит расселение — «хoming»). Если проникновение патогена произошло в кишечнике (GALT), то в дальнейшем секретирующие патоген-специфические IgA В-лимфоциты могут обнаружиться в бронхолегочных лимфатических фолликулах (BALT). За счет этого механизма формируется глобальная защита всех барьерных тканей. Иммунологическая связь легких и кишечника является одним из ведущих механизмов, посредством которых кишечник влияет на ось «кишечник — легкие». Миграция иммунных клеток из ЖКТ в слизистую оболочку дыхательных путей способствует улучшению локального иммунного ответа при респираторных инфекциях.
2. *Продукты биологического распада микробных клеток.* Микроорганизм-ассоциированные (МАМР) и/или патоген-ассоциированные (ПАМР) молекулярные структуры способны взаимодействовать с сигнальными рецепторами клеток врожденного иммунитета и реализовывать системные эффекты. МАМР образуются в результате постоянно разрушения микроорганизмов и являются биологически активными фрагментами, способными проходить через слизистый слой, контактировать с эпителием, доставляться дендритными клетками в различные органы и системы (внекишечные), взаимодействовать с PRR (паттерн-распознаю-

шие рецепторы) на иммунных клетках, которые осуществляют связь между клетками врожденного иммунитета и другими клетками организма, объединяют, координируют деятельность всех компонентов иммунного ответа и выполняют функцию иммунорегуляторов, поддерживающих «тонус» иммунитета в барьерных тканях (в том числе в респираторной системе). Предполагается, что пробиотики также модулируют работу иммунной системы за счет связывания MAMP с PRR (наиболее изученными PRR являются Toll-Like Receptors (TLR)), которые представлены мембранными гликопротеинами, экспрессируются в слизистой оболочке и противостоят бактериальным и вирусным патогенам.

3. *Провоспалительные цитокины* (ИЛ-1, 2, 6, 8, 12, фактор некроза опухолей α , интерферон γ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор). Цитокины вызывают развитие воспалительной реакции с подключением всех имеющихся систем защиты от инфекционных агентов. Важно, что представители микробиома не индуцируют цитокиновые каскады и не инициируют развитие тяжелых состояний. И напротив, отсутствие или снижение симбиотической нагрузки может вызывать развитие заболевания. Объяснение этому пока не найдено, но исследования иммуносупрессивного и толерогенного эффекта микробиоты указывают на то, что отдельные комменсалы приводят к «хронической» активации комменсал-специфических T-регуляторных клеток (Treg и Tr1) и продукции главного противовоспалительного цитокина — ИЛ-10. Парадоксальные различия в механизмах развития про- и противовоспалительного ответа нуждаются в дальнейшем изучении, однако непрерывность цитокинового сигналинга о состоянии барьерного иммунитета без генерации воспалительного ответа, а также снижение микробиотоопосредованной активации при нарушениях барьерной функции ЖКТ с развитием хронических воспалительных заболеваний признаются большинством исследователей. Отмечено, что цитокины и факторы роста, секретлируемые энтероцитами под воздействием микробиоты, достигают системного кровотока и на клеточном уровне реализуют целевые эффекты в трех направлениях:

- активация клеток, несущих sPRR, с усилением их защитного потенциала (продукция противомикробных пептидов и комплемента, фагоцитоз, продукция активных форм кислорода);
- стимуляция антиген-специфических клеток адаптивного иммунитета к переходу в активированное состояние с улучшением эффекторной функции (зрелые В-лимфоциты увеличивают продукцию иммуноглобулинов (sIgA), повышением чувствительности к антигенной стимуляции и нарастанием киллерной функции T-эффекторов);
- инициация прайминга наивных лимфоцитов и их подготовка к началу адаптивного иммунного ответа.

4. *Метаболиты кишечной микробиоты*. Наиболее изученными метаболитами представителей кишечного биоценоза являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), которые образуются в процес-

се бактериальной ферментации неперевариваемых углеводов в анаэробных условиях (уксусная, пропионовая и масляная кислоты) и являются важнейшими энергетическими субстратами для эпителиальных тканей. В норме микробиота кишечника синтезирует около 50–100 ммоль/л КЦЖК в день. Основным «потребителем» КЦЖК являются колонциты, образующие из этого субстрата до 70% молекул АТФ. Вместе с тем известно, что КЦЖК (уксусная, пропионовая, масляная) обладают иммунорегуляторными свойствами, способны соединяться с поверхностными рецепторами и модулировать функцию иммунной системы. Схожие эффекты демонстрируют пробиотики.

ПРОБИОТИКИ

Фундаментальные и клинические исследования уже внесли существенный вклад в понимание значимости полезных бактерий в реакциях местного и системного иммунного ответа, их способности модифицировать болезнь и модулировать лекарственную терапию, а также быть ресурсом профилактической медицины и выступать в качестве инструмента по управлению как инфекционными, так и неинфекционными заболеваниями. В настоящее время эти задачи реализуются с учетом потенциальных возможностей пробиотиков.

Пробиотики — это живые микроорганизмы, оказывающие положительные эффекты на состояние здоровья человека в контролируемых клинических исследованиях (WGO Global Guideline Probiotics and prebiotics, 2017).

Изучение влияния пробиотиков на патологические состояния, ассоциированные с дисфункцией иммунной системы (аллергические, аутоиммунные и иммунокомплексные заболевания), с инфекциями и критическими неотложными ситуациями (искусственная вентиляция легких, хирургические вмешательства и др.), остаются актуальными и вместе с тем дискуссионными в связи с разноречивыми данными по этой проблеме.

Современные представления о возможностях лечебно-профилактического использования пробиотиков (и пробиотических продуктов) у детей с респираторными инфекциями также неоднозначны [18–25].

РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ, COVID-19 И ПРОБИОТИКИ

Респираторные инфекции являются наиболее распространенными заболеваниями детского возраста, в структуре которых ведущее место занимают острые респираторные заболевания (ОРЗ) в виде различных нозологических форм (назофарингит, фарингит, ларингит, трахеит, острая инфекция верхних дыхательных путей неуточненная). Около 90% всей инфекционной патологии детского возраста и более 80% всех вызовов врачей на дом обусловлены ОРЗ. Наиболее высокий уровень заболеваемости респираторными инфекциями отмечается у детей раннего возраста и дошкольников, посещающих организованные коллективы [26–28].

Серьезную проблему для амбулаторной педиатрической практики представляют дети с повторными и затяжными вариантами респираторного заболевания, при которых результатом развития очередного эпизода инфекции являются не только вирусные воздействия, но и особенности иммунного ответа. В рамках известной концепции

иммунной незрелости, имеющей транзиторный характер, у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями отмечаются низкая степень привлечения фагоцитов в подслизистый слой и эпителий, нарушение продукции интерферонов, снижение концентрации иммуноглобулинов, особенности Т-клеточного иммунного ответа и т. д. Важно, что повышенная частота респираторных инфекций у детей рассматривается с позиции необходимости «обучения» иммунной системы умению контактировать с различными патогенами. При этом закономерно возникает вопрос об использовании пробиотиков как полезных живых микроорганизмов, способных выступать в качестве «учителей», повышать иммунологическую резистентность, снижать риски развития повторных эпизодов респираторных инфекций, устранять дисбаланс в иммуногенезе и не допускать прогрессирования нарушений компенсаторно-адаптационных механизмов у детей, особенно в наиболее уязвимой группе раннего возраста [20, 21, 29, 30]

Важно, чтобы рекомендации по применению пробиотиков в клинических условиях были ассоциированы с определенными специфическими штаммами и с заявленными эффектами при конкретной нозологии. Вместе с тем отдельные штаммы демонстрируют универсальную способность реализовывать иммунологические, антимикробные и другие эффекты, а известные механизмы пробиотической активности являются общими для различных штаммов, видов и даже типов (например, способность к увеличению продукции КЦЖК или к снижению pH в просвете толстой кишки с улучшением процессов пищеварения).

Современные подходы к назначению пробиотиков обсуждаются в ключе профилактического и лечебного назначения наиболее актуальных штаммов с позиции доказательной медицины при конкретной педиатрической ситуации. Однако при всем понимании важности терапевтических стратегий следует признать трудности, с которыми сталкиваются практикующие врачи, принявшие решение включить пробиотик в схему лечения и профилактики при различных патологических состояниях.

Современная и объективная информация о возможности применения пробиотиков у детей при респираторных инфекциях и COVID-19 представлена в обзоре L. Depoorter et al. [21]. По заключению авторов, *L. rhamnosus* GG снижает риск как респираторных, так и желудочно-кишечных инфекций у младенцев.

В формировании защитных механизмов при респираторной инфекции особое значение придается PRR (рецепторам распознавания образов), которым отводится роль сенсорных игроков (сигнальных молекул) врожденного иммунного ответа с последующим усилением экспрессии этих рецепторов в легочной ткани при воспалении. В аналогичном направлении работают макрофаги, моноциты, нейтрофилы, отвечающие за повышение уровней DAMP (ассоциированные с опасностями молекулярные паттерны) и PAMP. Предложено несколько моделей распознавания патогенов и защиты хозяина от инфекций.

Одна из моделей предполагает участие PRR в распознавании DAMP как сигналов опасности, исходящих от поврежденных или некротизированных клеток хозяина, которые также усиливают провоспалительный ответ и в конечном счете стимулируют PRR (преимущественно TLR) и реализуют иные (вне прямой связи с патогеном) защитные механизмы [31, 32].

Модель, ориентированная преимущественно на патоген, предусматривает ведущий вклад в противоинфекционную защиту PAMP. При вирусных инфекциях основными PAMP выступают нуклеиновые кислоты или гликопротеины вириона, которые должны распознаться PRR и после этого инициировать экспрессию цитокинов, хемокинов и других костимулирующих провоспалительных молекул, чтобы устранить патогенный вирус, активировать антигенпредставляющие клетки и запустить специфический адаптивный иммунитет. Регулирующий эффект пробиотиков в отношении экспрессии TLR отмечен в нескольких исследованиях по изучению протективного эффекта пробиотиков через снижение экспрессии TLR4. В этом контексте проведено большое рандомизированное контролируемое исследование (PROSPECT Investigators и Canadian Critical Care Trials Group) по изучению роли пробиотиков у тяжелобольных пациентов отделений интенсивной терапии с вентилятор-ассоциированной пневмонией (ВАП). Исследование показало положительное воздействие пробиотиков: частота ВАП, продолжительность ИВЛ и продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии, внутрибольничная летальность в группе, получавшей пробиотики, были значительно ниже, чем в контрольной группе [33].

Известные факты о высокой контагиозности, опасности и тяжести инфекции SARS-CoV-2, а также способности вируса вызывать респираторные и желудочно-кишечные симптомокомплексы привлекают внимание и интерес к данному пандемичному штамму, в том числе с позиции пробиотических стратегий. Так, установленной особенностью SARS-CoV-2 является наличие на оболочке вируса белка E, который взаимодействует с ERGIC (промежуточный компартмент эндоплазматического ретикулума — Гольджи). ERGIC является посредником между эндоплазматическим ретикуломом и аппаратом Гольджи на секреторном пути высвобождения вновь созданных вирионов из инфицированной клетки и в нем же локализуется значительная часть белка E, участвующего в сборке вириона. Партнеры по взаимодействию вируса с белком E обозначены как ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы р38 (MAPK), что рассматривается как потенциальный инструмент управления воспалением [34]. При этом установлено, что полифосфат, который является компонентом *Lactobacillus*, способен усиливать барьерную функцию эпителия и поддерживать гомеостаз кишечника благодаря интегрину-р38 MAPK, способному активировать иммунопатологические процессы с участием провоспалительных медиаторов [35].

Другой пробиотик также продемонстрировал положительный эффект в отношении симптомов заболеваний верхних дыхательных путей и ЖКТ [36]. В шведском исследовании с использованием *L. reuteri* ATCC 55730 была показана значимая положительная динамика респираторных и желудочно-кишечных симптомов в сравнении с плацебо [37].

Установлено влияние микробиоты кишечника на повышение активности альвеолярных макрофагов и действие микробиоты кишечника как защитного медиатора при пневмонии [38].

Полученные данные свидетельствуют о важности дальнейшего изучения механизмов эффективности пробиотиков при респираторных заболеваниях, которые могут

способствовать их использованию в профилактической медицине и клинической практике. Авторы большей части исследований подчеркивают необходимость дополнительных данных о роли пробиотиков как терапевтических средств при респираторных заболеваниях.

Вместе с тем специальные исследования позволили Управлению по контролю за продуктами и лекарствами (FDA, США) отнести ряд пробиотических штаммов к GRAS («общепризнано как безопасный»), что означает возможность использования данных пробиотиков в качестве безопасной пищевой добавки. В связи с этим использование пищевых продуктов, обогащенных пробиотическими штаммами, следует признать целесообразным, что подтверждается систематическими обзорами различных клинических исследований, показавших потенциально положительное влияние пробиотиков преимущественно на функциональное состояние ЖКТ у детей, особенно раннего возраста.

ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ, ОБОГАЩЕННЫЕ ПРОБИОТИКАМИ

Продукты с пробиотиками составляют важную часть детского рационального питания, особую значимость приобретают пробиотики в составе пищевых продуктов для детей грудного и раннего возраста с факторами риска развития кишечного дисбиоза: рождение путем кесарева сечения, преждевременное рождение, искусственное вскармливание, раннее отлучение от груди, нерациональное питание, перенесенные кишечные инфекции, соматические заболевания (особенно с вовлечением ЖКТ и эндокринной системы), прием антибиотиков, слабительных средств, сорбентов, кортикостероидов, цитостатиков и т. д. При указанных состояниях нарушается заселение кишечника самыми важными представителями кишечного микробиома — бифидобактериями (*Bifidobacterium*), что приводит к микробному дисбалансу [39].

Бифидобактерии составляют 80–90% кишечной микробиты детей, находящихся на грудном вскармливании. Бифидобактерии в кишечнике проявляют антагонистическую активность по отношению к возбудителям инфекционных заболеваний, способствуют перевариванию углеводов, участвуют в синтезе аминокислот, белков и витаминов, в ассоциации со слизистой оболочкой кишечника обеспечивают физиологическую защиту кишечного барьера, подавляют рост патогенных микроорганизмов и усиливают процессы всасывания микроэлементов и витаминов [40, 41].

Наиболее изученный представитель рода бифидобактерий — *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12, которая показала устойчивость к действию соляной кислоты и желчи с сохранением функциональной активности у 60–80% пробиотической культуры как у детей, так и у взрослых.

Безопасность BB-12 подтверждается длительной историей использования в питании человека без каких-либо нежелательных реакций, а также данными многочисленных клинических исследований, без указаний на негативные эффекты. BB-12 включена в список GRAS FDA (Generally recognized as safe Food and Drug Administration) как компонент детских молочных смесей в США, Европе, Азии [41, 42].

Детские молочные смеси, обогащенные BB-12, показали профилактический эффект в отношении острой диареи у младенцев со снижением частоты инфекционной и антибиотикассоциированной диареи.

Особо следует отметить влияние BB-12 на функцию иммунной системы с увеличением продукции антител, точной активности иммунокомпетентных клеток, модулированием взаимодействия между эпителиальными и иммунными клетками, а также цитокиновым сигналингом ИЛ-2, ИЛ-10, интерферона γ [43–45].

Доказанная эффективность данного пробиотического штамма бифидобактерий определяет расширение ассортимента продуктов детского питания, обогащенных *B. animalis subsp. lactis* BB-12.

Так, отечественный производитель продуктов детского питания АО «ПРОГРЕСС» (Россия) предлагает продукты, обогащенные *B. animalis subsp. lactis* BB-12:

- ♦ Immuno Baby (бренд «ФрутоНяня») — кисломолочный продукт, способствующий укреплению иммунитета у малышей от 8 мес. Immuno Baby изготовлен из натурального молока с применением закваски молочных acidофильных палочек, обогащен полезными пробиотическими бактериями (бифидобактериями BB-12), а также пребиотиком инулином и витаминно-минеральным комплексом ImmunoBaby, в состав которого входят цинк и витамин D₃. Сочетание пробиотиков и инулина поддерживает состав микрофлоры кишечника, улучшает работу пищеварительной и иммунной системы, а благодаря цинку и витамину D₃ улучшает обмен веществ.

- ♦ Биотворог «ФрутоНяня» — детский кисломолочный продукт с натуральными фруктовыми и ягодными пюре, что позволяет разнообразить ежедневный рацион ребенка. В биотворожках сохранены ценные сывороточные белки, способствующие легкому усвоению продукта в ЖКТ, а дополнительное обогащение бифидобактериями пробиотического штамма BB-12 положительно влияет на пищеварение и здоровье малыша. Кальций, содержащийся в продукте, способствует укреплению костной системы.

- ♦ Йогурт питьевой фруктовый «ФрутоНяня», обогащенный пребиотиками и пробиотиками (бифидобактерии BB-12 не менее 10⁶ КОЕ/г), для питания детей раннего возраста, с массовой долей жира 2,5%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиом — это сложная биологическая система, состоящая из множества сообществ и представителей микробного мира, оказывающая большое влияние на здоровье человека и выполняющая важную роль в создании защитного барьера от инфекционных заболеваний. Бережное отношение к симбиотам и возможность коррекции дисбиотических нарушений — актуальное научное направление медицины, в рамках которого разрабатываются рекомендации по сохранению естественного биоценоза и восстановлению баланса микробиома, в том числе с помощью безопасных пробиотических препаратов.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят АО «ПРОГРЕСС» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Acknowledgment

The authors and Editorial Board are grateful to "PROGRESS" JSC for providing full-text foreign articles required to write the review.

Литература/References

1. Anand S., Mande S.S. Diet, Microbiota and Gut-Lung Connection. *Front Microbiol.* 2018;9:2147. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02147.
2. Ahlawat S., Asha, Sharma K.K. Gut-organ axis: a microbial outreach and networking. *Lett Appl Microbiol.* 2021;72(6):636–668. DOI: 10.1111/lam.13333.
3. De Oliveira G.L.V., Oliveira C.N.S., Pinzan S.F. et al. Microbiota modulation of the gut-lung axis in COVID-19. *Front Immunol.* 2021;12:635471. DOI: 10.3389/fimmu.2021.635471.
4. Copeland C.S. The World Within Us: Health and the Human Microbiome. *Healthcare J New Orleans.* 2017;6(5)21–26.
5. Kenya H., Littman D.R. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature.* 2016;535(7610):75–84. DOI: 10.1038/nature18848.
6. Van Amersfoort E.S., Van Berkel T.J.C., Kuiper J. Receptors, Mediators, and Mechanisms Involved in Bacterial Sepsis and Septic Shock. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(3):379–414. DOI: 10.1128/CMR.16.3.379-414.2003.
7. Ahmadi Badi S., Tarashi S., Fateh A. et al. From the Role of Microbiota in Gut-Lung Axis to SARS-CoV-2 Pathogenesis Mediators Inflamm. 2021:6611222. DOI: 10.1155/2021/6611222.
8. Lee Y.S., Kim T.Y., Kim Y. et al. Microbiota-derived lactate promotes hematopoiesis and erythropoiesis by inducing stem cell factor production from leptin receptor+niche cells. *Exp Mol Med.* 2021;53:1319–1331. DOI: 10.1038/s12276-021-00667-y.
9. Spagnolello O., Pinacchio C., Santinelli L., Vassalini P. Targeting Microbiome: An Alternative Strategy for Fighting SARS-CoV-2 Infection. *Chemotherapy.* 2021;66(1–2):24–32. DOI: 10.1159/000515344.
10. Din A.U., Mazhar M., Waseem M. et al. SARS-CoV-2 microbiome dysbiosis linked disorders and possible probiotics role. *J Biomed Pharmacother.* 2021;133:110947. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110947.
11. Zhou D., Wang Q., Liu H. Coronavirus disease 2019 and the gut-lung axis. *Int J Infect Dis.* 2021;113:300–307. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.09.013.
12. Houghtling P.D., Walker W.A. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to the infant's and child's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(3):294–307. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000597.
13. Budden K.F., Gellatly S.L., Wood D.L.A. et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(1):55–63. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.142.
14. Henry B.M., Santos de Oliveira M.H., Benoit S. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1021–1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369.
15. Bain C.C., Cerovic V. Interactions of the microbiota with the mucosal immune system. *Immunology.* 2020;159:1–3. DOI: 10.1111/imm.13159.
16. Ahern P.P., Maloy K.J. Understanding immune-microbiota interactions in the intestine. *Immunology.* 2020;159(1):4–14. DOI: 10.1111/imm.13150.
17. Lin S., Mukherjee S., Lin J.L. et al. Mucosal immunity-mediated modulation of the gut microbiome by oral delivery of probiotics into Peyer's patches. *Sci Adv.* 2021;7(20):eabf0677. DOI: 10.1126/sciadv.abf0677.
18. He L.H., Ren L.F., Li J.F. et al. Intestinal Flora as a Potential Strategy to Fight SARS-CoV-2 Infection. *Front Microbiol.* 2020;11:1388. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01388.
19. Hao Q., Dong B.R. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2):CD006895. DOI: 10.1002/14651858.CD006895.pub3.
20. Li K.L., Wang B.Z., Li Z.P. et al. Alterations of intestinal flora and the effects of probiotics in children with recurrent respiratory tract infection. *World J Pediatr.* 2019;15(3):255–261. DOI: 10.1007/s12519-019-00248-0.
21. Depoorter L., Vandenplas Y. Probiotics in pediatrics. A review and practical guide. *Nutrients.* 2021;13:2176. DOI: 10.3390/nu13072176.
22. Grayson M.H., Camarda L.E., Hussain S.-R.A. et al. Intestinal Microbiota Disruption Reduces Regulatory T Cells and Increases Respiratory Viral Infection Mortality Through Increased IFN γ Production. *Front Immunol.* 2018;9:1587. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01587.
23. Lee N.K., Paik H.D. Prophylactic effects of probiotics on respiratory viruses including COVID-19: a review. *Food Sci Biotechnol.* 2021;30(6):1–9. DOI: 10.1007/s10068-021-00913-z.
24. Paknahad Z., Moravejolahkami A.R. Probiotics Against Viruses; COVID-19 is a Paper Tiger: A Systematic Review. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2021;21(7):1252–1260. DOI: 10.2174/1871530320666200917114033.
25. Darbandi A., Asadi A., Ghanavati R. et al. The effect of probiotics on respiratory tract infection with special emphasis on COVID-19: Systemic review 2010–20. *Int J Infect Dis.* 2021;105:91–104. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.011.
26. Hay A.D., Heron J., Ness A., ALSPAC study team. The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): a prospective cohort study. *Fam Pract.* 2005;22:367–374. DOI: 10.1093/fampra/cmi035.
27. Fendrick A.M., Monto A.S., Nightengale B., Sarnes M. The economic burden of noninfluenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med.* 2003;163(4):487–494. DOI: 10.1001/archinte.163.4.487.
28. Росстат. Здравоохранение в России 2018: статистический сборник. М.; 2018. [Rosstat. Healthcare in Russia 2018: statistical collection. M.; 2018 (in Russ.).]
29. Yizhong Wang, Xiaolu Li, Ting Ge et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine.* 2016;95(31):e4509. DOI: 10.1097/MD.0000000000004509.
30. Georgia Vêras de Araujo, Mário Henriques de Oliveira Junior, Décio Medeiros Peixoto, Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho. Probiotics for the treatment of upper and lower respiratory-tract infections in children: systematic review based on randomized clinical trials. *J Pediatr (Rio J).* 2015;91(5):413–427. DOI: 10.1016/j.jped.2015.03.002.
31. Land W.G. The Role of Damage-Associated Molecular Patterns in Human Diseases. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2015;15(1):e9–e21. PMID: 25685392.
32. Li D., Wu M. Pattern recognition receptors in health and diseases. *Sig Transduct Target Ther.* 2021;6:291. DOI: 10.1038/s41392-021-00687-0.
33. Batra P., Dev Soni K., Mathur P. Efficacy of probiotics in the prevention of VAP in critically ill ICU patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *JAMA.* 2021;326(11):1024–1033. DOI: 10.1001/jama.2021.13355.
34. Bosen B., Legros V., Zhou B. et al. The SARS-CoV-2 envelope and membrane proteins modulate maturation and retention of the spike protein, allowing assembly of virus-like particles (Research Article). *J Biol Chem.* 2021;296:100111. DOI: 10.1074/jbc.RA120.016175.
35. Stavropoulou E., Bezirtzoglou E. Probiotics as a Weapon in the Fight Against COVID-19. *Front Nutr.* 2020;7:614986. DOI: 10.3389/fnut.2020.614986.
36. Захарова И.Н., Бережная И.В., Кучина А.Е., Дедикова О.В. Пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSM 17938: что известно о нем сегодня? Медицинский совет. 2019;(17):236–242. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-17-236-242. [Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Kuchina A.E., Dedikova O.V. Probiotic *Lactobacillus reuteri* DSM 17938: what is known about it today? Medical Council. 2019;(17):236–242 (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2019-17-236-242.
37. Valeur N., Engel P., Carbajal N. et al. Colonization and immunomodulation by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the human gastrointestinal tract. *Appl Environ Microbiol.* 2004;70(2):1176–1181. DOI: 10.1128/AEM.70.2.1176-1181.2004.
38. Adinatha Y., Ida Bagus Subanada I.B., Arimbawa I.M. et al. The effectiveness of probiotic as adjuvant therapy of severe pneumonia in children below 5 years-old at Sanglah General Hospital, Bali, Indonesia. *Bali Med J.* 2020;9(1):390–394. DOI: 10.15562/bmj.v9i1.1773.
39. Picard C., Fioramonti J., Francois A. et al. Review article: bifidobacteria as probiotic agents — physiological effects and clinical benefits. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(6):495–512. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02615.x.
40. Marras L., Caputo M., Bisicchia S. et al. The Role of Bifidobacteria in Predictive and Preventive Medicine: A Focus on Eczema and Hypercholesterolemia. *Microorganisms.* 2021;9(4):836. DOI: 10.3390/microorganisms9040836.
41. Taipale T.J., Pienihäkkinen K., Isolauri E. et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 in reducing the risk of infections in early childhood. *Pediatr Res.* 2016;79(1–1):65–69. DOI: 10.1038/pr.2015.174.
42. WGO Practice Guideline Probiotics and Prebiotics. (Electronic resource.) URL: www.worldgastroenterology.org. (access date: 08.21.2021)].

43. Taipale T., Pienihäkkinen K., Isolauri E. et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. Br J Nutr. 2011;105(3):409–416. DOI: 10.1017/S0007114510003685.
44. Rizzardini G., Eskesen D., Calder P.C. et al. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains Bifidobacterium animalis ssp. lactis, BB-12® and Lactobacillus paracasei ssp. paracasei, L. casei 431® in an influenza vaccination model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Br J Nutr. 2012;107(6):876–884. DOI: 10.1017/S000711451100420X.
45. Jungersen M., Wind A., Johansen E. et al. The Science behind the Probiotic Strain Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12(®). Microorganisms. 2014;2(2):92–110. DOI: 10.3390/microorganisms2020092.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Таранушенко Татьяна Евгеньевна — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии Института последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660074, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Д; ORCID iD 0000-0003-2500-8001.

Контактная информация: Таранушенко Татьяна Евгеньевна, e-mail: tetar@rambler.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 23.09.2021.

Поступила после рецензирования 18.10.2021.

Принята в печать 12.11.2021.

ABOUT THE AUTHOR:

Tatyana E. Taranushenko — Dr. Sc. (Med.), Professor, Honorary Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics of the Institute of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2500-8001.

Contact information: Tatyana E. Taranushenko, e-mail: tetar@rambler.ru.

Financial Disclosure: the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 23.09.2021.

Revised 18.10.2021.

Accepted 12.11.2021.