

**Микробиота кишечника и
использование пробиотиков в
профилактике и лечении атопического
дерматита у детей**

Г. И. Смирнова, «Лечащий врач 2016, №1

Представлены современные данные о роли микробиоты кишечника в формировании atopического дерматита у детей. Обсуждается профилактическое и лечебное действие препаратов с пробиотическим действием, которые используют различия в микробиоте для лечения и профи

#01/16

Ключевые слова / keywords: Атопический дерматит, Дети, Педиатрия, Пробиотики, Профилактика, Симпозиум, Atopic dermatitis, Children, pediatric, Probiotics, Prevention

Г. И. Смирнова.

Microbiota of intestine and use of probiotics in prevention and treatment of atopic dermatitis in children

Modern data on the role of intestinal microbiota in formation of atopic dermatitis in children were presented. We discussed preventive and therapeutic action of preparations with probiotic effect which use differences in microbiota for treatment and prevention of atopic dermatitis in children.

Аллергия является одной из распространенных форм хронической патологии в мире. Всемирная организация здравоохранения определила аллергию как огромное социальное бедствие современности. Заболеваемость аллергическими болезнями не только не достигла постоянного уровня, но продолжает увеличиваться возрастающими темпами: за последние 30 лет она удваивалась каждый очередной десятилетний период [1–3]. Особенно тревожным является увеличение частоты аллергических болезней у детей [4, 5]. Особое внимание имеет atopический дерматит (АтД) как самое раннее и частое клиническое проявление аллергии у детей [6, 7]. АтД — мультифакторное заболевание, развитие которого тесно связано с генетическими дефектами иммунного ответа и неблагоприятными воздействиями окружающей среды [8, 9]. Важнейшим из этих

факторов, определяющих темпы развития АтД, особенно у детей раннего возраста, является нарушение микробиоты кишечника, которая играет существенную роль в становлении иммунной системы ребенка и обладает протективным действием в формировании atopии [8–10]. Ранее было показано, что у 80–95% больных АтД отмечается дисбиоз кишечника, при этом наряду с дефицитом лактобактерий и бифидобактерий наблюдается избыточный рост *Staphylococcus aureus*, *E. coli* с измененными свойствами, грибов рода *Candida* [6–8, 11].

Применение современных молекулярно-генетических технологий позволило получить достаточно полные представления о числе, генетической неоднородности и сложности бактериальных компонентов микробиоты кишечника, в то время как клинические исследования показали значимость ее

взаимодействий с организмом-хозяином в формировании различных форм патологии [12, 13]. Установлено, что микробиота кишечника человека является эволюционно сложившейся совокупностью микроорганизмов, существующей как сбалансированная микроэкологическая система, в которой симбионтная микрофлора находится в динамическом равновесии, формирует микробные ассоциации, занимающие в ней определенную экологическую нишу, и относится к важнейшим факторам, влияющим на здоровье человека [13–15]. Состав микробиоты каждого человека уникален и рассматривается как генетически обусловленный признак [16]. Сейчас идентифицировано более 5000 видов микроорганизмов, из них более 90% не культивируемы в лабораторных условиях [16, 17]. С этих позиций человек, вместе с живущими в его кишечнике генетически совместимыми микроорганизмами, представляет собой единый «суперорганизм» [18]. Следует подчеркнуть, что именно микробиота кишечника создает такой «сверхорганизм», чей обмен веществ обеспечивается четко организованной работой ферментов, кодируемых не только геномом собственно человека, но и геномами всех симбиотических микроорганизмов. Суммарная масса бактерий, ассоциированных с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) здорового человека, достигает 2,5–3 кг [9, 14]. При этом кишечник является первым органом иммунной системы организма, он содержит 80% всех иммуноглобулинов и 10^6 лимфоцитов в 1 грамме лимфоидной ткани [19, 20]. В этой экосистеме существуют разнообразные механизмы и типы взаимоотношений как между бактериями, так и между бактериями и клетками хозяина (комменсализм, мутуализм, паразитизм) [14, 21].

Состав и численность кишечной микробиоты зависят от отдела пищеварительного тракта. В желудке обнаруживают представителей родов *Lactobacillus*, *Stomatococcus*, *Sarcina*. В двенадцатиперстной кишке количество микроорганизмов не превышает 10^4 – 10^5 клеток на 1 мл содержимого, а видовой состав представлен лактобактериями, бифидобактериями, бактероидами, энтерококками, дрожжеподобными грибами. В

тонкой кишке численность микроорганизмов колеблется от 10^4 клеток на 1 мл содержимого в тощей кишке до 10^7 – 10^8 на 1 мл — в подвздошной. Микробиота толстого кишечника является самой многочисленной, составляет 60% всей микробиоты организма и представлена 17 семействами, 45 родами и более чем 1000 видов бактерий. Она представлена преимущественно анаэробными бактериями — общее их количество достигает огромных значений — 10^{13} – 10^{14} , что составляет почти 90% всех микроорганизмов в толстом кишечнике [14, 21, 22]. Последние обеспечивают колониальную резистентность биотопа, выделяют бактериоцины, препятствуют колонизации патогенной и подавляют размножение условно-патогенной флоры. При этом виды *Lactobacillus plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. casei*, *L. brevis*, *Bifidobacterium longum*, *B. adolescentis*, *B. bifidum* преобладают у российского населения [21].

По локализации различают пристеночную (мукозную) и внутрипросветную микробиоту. Пристеночной микробиоты в 6 раз больше, чем внутрипросветной. Аэробные бактерии составляют сопутствующую (факультативную) микробиоту толстой кишки, а стафилококки, клостридий, протей, грибы рода *Candida* — остаточную (транзиторную). На факультативную микробиоту приходится 9,5%, на транзиторную — 0,5% микроорганизмов [14, 23].

Функции микробиоты кишечника

При оценке значения микробиоты кишечника в целом можно уверенно говорить, что нет ни одной функции организма, на которую она не влияла бы тем или иным способом. Генетическая функция микробиоты кишечника рассматривается как своего рода генетический банк — хранилище микробных, плазмидных и хромосомных генов, обеспечивающий поддержание стабильности микробных сообществ и обмен генетическим материалом с клетками человека [16–18]. В результате такого обмена микроорганизмы приобретают рецепторы и другие антигены клеток хозяина, что делает их «своими» для иммунной системы и определяет относительную стабильность индигенной флоры каждого человека [19, 22].

По своей роли в поддержании гомеостаза микробиота кишечника не уступает любому жизненно важному органу, поэтому нарушения ее состава могут приводить к значительным отклонениям в состоянии здоровья человека [13, 19].

Микробиота кишечника человека обладает разнообразными локальными и системными функциями [14, 23]. К таковым относятся энергообеспечение эпителия, регуляция теплообмена организма, поддержание ионного гомеостаза, регулирование перистальтики кишечника, участие в регуляции, дифференцировке и регенерации эпителиальных тканей, обеспечение цитопротекции, выведение эндо- и экзогенных токсинов, разрушение мутагенов, образование сигнальных молекул, в том числе нейротрансмиттеров, стимуляция гуморального и клеточного иммунитета с образованием иммуноглобулинов, ингибирование роста патогенов, захват и выведение вирусов, обеспечение субстратами глюконеогенеза и липогенеза, метаболизм белков, участие в рециркуляции желчных кислот, стероидов и других макромолекул, регуляция газового состава полостей, синтез и поставка организму витаминов группы В, пантотеновой кислоты, активация лекарственных соединений (ЛС). Очевидно, что микробиота кишечника и ее компоненты (липополисахариды, пептидогликаны, суперантигены, бактериальные ДНК) способны стимулировать иммунную защиту и ограничивать развитие воспалительных реакций [9, 10, 22]. При этом реализуется особый тип регуляции экспрессии генов бактерий, зависящий от плотности их популяции (Quorum Sensing (QS)) [24]. С помощью сигнальных молекул QS-систем происходит межклеточная коммуникация бактерий в популяциях, обеспечивающая координированный ответ бактерий на изменение условий среды [25]. Доказана также иммуномодулирующая активность микробиоты кишечника при формировании оральной толерантности: микроорганизмы, взаимодействуя с PRP-рецепторами антигенпредставляющих клеток, обеспечивают баланс цитокинов на слизистых оболочках [26].

Функции микробиоты кишечника различаются в зависимости от его отделов. Микробиота тонкого кишечника участвует в иммунных реакциях, в метаболизме глюкозы, обеспечении регенерации слизистой оболочки и системного гомеостаза. Бактерии толстого кишечника ферментируют нерасщепляемые олигосахариды, осуществляют метаболизм ЛС и ксенобиотиков, уничтожают канцерогены и мутагенные метаболиты, регулируют теплообмен, что позволяет рассматривать микробиоту толстого кишечника как центральный «биореактор» пищеварительной системы [27]. Таким образом, микробиота осуществляет многочисленные функции, не закодированные в человеческом геноме, но необходимые человеку для его здоровья [16, 28].

Становление и развитие микробиоты кишечника начинается еще у плода. Установлено, что бактерии присутствуют в амниотической жидкости *in utero* у здоровых новорожденных за счет бактериальной транслокации, но число и разнообразие микроорганизмов еще достаточно низкие. Наличие микробной рибосомальной РНК (рРНК) в меконии новорожденных свидетельствует, что кишечник младенца заселяется еще до рождения [29]. Множество факторов влияет на формирование микробиоты кишечника: флора биотопов матери, условия и способы ведения родов. Сразу же после рождения начинается активная колонизация бактериями ЖКТ новорожденного [10, 23, 28]. В первые часы и дни постнатальной жизни происходит адаптация ребенка к энтеральному вскармливанию, поэтому характер питания в это время — ведущий фактор становления кишечной микробиоты [30]. Выявлено, что у детей на грудном вскармливании бифидобактерий вдвое больше, чем у младенцев на искусственном, в течение нескольких недель бифидофлора становится доминирующей. При этом наличие в грудном молоке таких цитокинов, как ИЛ-10 и ФНО- β , способствует формированию пищевой толерантности и снижает риск развития аллергии. Соответственно, снижение бифидобактерий увеличивает риск возникновения аллергической патологии. При этом I. Kull et al. при обследовании более 4 тыс. детей установили, что продолжительное

грудное вскармливание снижало риск развития не только пищевой, но и респираторной аллергии [31].

У здоровых доношенных новорожденных индигенные бактерии колонизируют поверхности слизистой оболочки и кишечник в определенной последовательности, включающей четыре фазы, которые реализуются, пока микробиота ребенка полностью не сформируется. К концу первого года жизни состав микробиоты кишечника у детей приближается к микрофлоре взрослого человека и полностью соответствует таковой к 2,5 годам [23, 30]. Однако со временем стало ясно, что микробиота детей раннего возраста более изменчива в своем составе и менее стабильна, чем у взрослых [10, 28].

Важно отметить, что в современном мире становление микробиоты кишечника у новорожденных характеризуется медленным заселением бифидобактериями; длительным персистированием аэробов (протеобактерий); немногочисленной и нестабильной микрофлорой, что нарушает формирование иммунной толерантности растущего организма [28–30].

Нарушения микробиоты кишечника и формирование АтД

Изменения качества микробиоты и уменьшение ее видового разнообразия повышают риск атопии и у детей первых месяцев жизни приобретают особое значение, поскольку в критические периоды онтогенеза создают предпосылки для формирования отсроченной патологии, связанной прежде всего с созреванием иммунной системы кишечника [10, 19]. Происходит замена состава микробиоты на смешанные полимикробные биопленки условно-патогенной микрофлоры, содержащие полирезистентные штаммы стафилококка, энтеробактера, клебсиеллы, эшерихии, псевдомонаса, ацинетобактера и др. [32]. Очевидно, что еще до развития аллергических болезней состав микробиоты у детей с атопией имеет определенные особенности [33]. Наличие патогенной микрофлоры вызывает аутоенсибилизацию растущего организма с развитием аллергических реакций по IgE-

зависимому типу. Композиция микробиоты кишечника при АтД у детей характеризуется медленной колонизацией, уменьшением разнообразия симбионтной флоры и высокой частотой («высоким патогенным давлением») условно-патогенной и патогенной микрофлоры [34]. На фоне снижения количества бифидобактерий повышается проницаемость эпителиального барьера кишечника для макромолекул пищи, усиливается пищевая сенсибилизация и возникает дефицит sIgA, что способствует формированию атопических болезней [28, 34]. Замедление колонизации кишечника обуславливают также изменения ответа Т-хелперов и развитие их по Th2-пути, что приводит к развитию атопии и утяжеляет ее течение [6, 19]. Кроме прямого влияния нарушений микробиоты кишечника на сенсибилизацию организма при АтД выявлено также ее влияние на состав микробиоты кожи у больных АтД: снижение количества лактобактерий в толстом кишечнике приводит к повышению уровня *S. epidermidis* и особенно *S. aureus* на коже, которые являются дополнительным источником аллергизации организма, так как определенные штаммы *S. aureus* выделяют токсины, которые, действуя как суперантигены, усиливают сенсибилизацию, способствуя торпидности течения АтД [7, 15, 35].

Пробиотики в профилактике и лечении АтД

Доказанное влияние микробиоты кишечника на иммунную адаптацию и становление толерантности растущего организма к факторам внешней среды позволило использовать микроорганизмы — симбионты человека для профилактики и лечения детей с аллергией. Применение именно этих бактерий вполне обосновано, поскольку они адаптированы к внутренней среде человека [32–34].

В течение прошлых лет одновременно с ростом знаний о роли и значении кишечной микробиоты значительно возрос интерес к пробиотикам. Термин «probiotic» обозначает организм, участвующий в симбиозе. По Р. Фуллеру (1989), пробиотики (эубиотики) — это живые микроорганизмы, которые благоприятно влияют на здоровье человека, нормализуя его кишечную микробиоту [36].

Микроорганизмы, входящие в состав пробиотиков непатогенны, нетоксигенны, сохраняют жизнеспособность при хранении [32–35]. Другое определение пробиотиков как живых микроорганизмов, «которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина», включает требования, предъявляемые к таким препаратам: сохранность живых микробов, их достаточное количество и эффективность и безопасность [37].

Выделяют основные механизмы положительных эффектов пробиотиков, которые осуществляются на разных уровнях воздействия.

Первый уровень: влияние в просвете кишечника: конкурентное ингибирование адгезии патогенов; антимикробная активность (продукция органических кислот, бактерицидных веществ, снижение pH кишечного содержимого).

Второй уровень: влияние на эпителиальном уровне: повышение продукции муцина; повышение барьерной функции путем укрепления межклеточных соединений; повышение продукции секреторного IgA (sIgA).

Третий уровень: влияние на иммунный ответ: увеличение синтеза противовоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИФН-γ, ИЛ-12, ИЛ-4, ИЛ-10); стимуляция врожденного иммунитета; модулирование функций дендритных клеток и моноцитов [38].

В мире производится более 90 пробиотических продуктов коммерческого назначения, в том числе свыше 53 в Японии, более 45 в Европе и 34 в России [39, 40]. Современные пробиотики могут быть условно распределены на содержащие преимущественно лактобактерии, бифидобактерии; прочие кислomолочные бактерии (стрептококки, энтерококки) и некислomолочные микроорганизмы. Основной биомисенью их действия являются toll-подобные рецепторы — мембранные гликопротеины, расположенные на эпителии, макрофагах и дендритных клетках.

Положительные эффекты пробиотиков

Самым важным свойством пробиотиков является обеспечение колонизационной резистентности кишечника за счет конкурентного антагонизма с микробами условно-патогенного и патогенного спектра и участия в иммунной защите.

Иммунные эффекты пробиотиков включают активацию презентации антигенов макрофагами, повышение продукции sIgA, изменение цитокиновых профилей, что повышает толерантность к поступающим аллергенам [10, 37].

Пробиотики создают также неблагоприятную среду для патогенных микробов, продуцируют бактериоцины, подавляющие их рост, стимулируют продукцию эпителиальной слизи и инактивируют токсины микробов, усиливая барьерную функцию кишечника [41].

В большинстве препаратов-пробиотиков для детей раннего возраста содержится несколько видов хорошо изученных производственных штаммов микроорганизмов — *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium lactis* BB-12 и *Streptococcus thermophiles* [40].

Lactobacillus GG высокоэффективна у детей группы риска в профилактике atopических болезней, включая АтД, что было показано в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном группой финских специалистов (M. Kalliomäki et al.) [41]. Перед родами беременные женщины, страдавшие atopическими болезнями сами или имевшие подобных больных в семье, принимали лактобактерии или плацебо. После родов дети получали исследуемые препараты либо напрямую, либо препарат принимала кормящая мать. Частота развития atopических заболеваний у детей в группе, принимавшей пробиотик, была в два раза меньше, чем в плацебо-группе. Различия между основной и группой плацебо в отношении частоты АтД у детей оставались значимыми как при повторном обследовании детей через 4 года, так и к 7-летнему сроку наблюдения [41]. При этом лечебно-профилактические эффекты лактобактерий объясняются нормализацией интестинальной микробиоты, а с другой стороны, увеличенным образованием sIgA слизистой оболочкой кишечника [42, 43].

Показано, что назначение *Lactobacillus* GG матерям в период беременности и лактации снижает у детей частоту АТД, однако не снижает IgE-сенситизацию [44]. Исследование эффектов назначения смеси 4 пробиотиков и пребиотика беременным женщинам из группы риска по развитию аллергии у их младенцев, а также обследование детей в возрасте 6 мес показали, что в микробиоте детей, получавших синбиотик, значительно выше количество бифидобактерий, чем у детей из группы плацебо, при этом наибольшие различия были выявлены среди детей, рожденных путем кесарева сечения. В группе детей, получавших синбиотик, было установлено уменьшение частоты IgE-опосредованных форм аллергии у детей, рожденных путем кесарева сечения. При этом были обнаружены такие эффекты профилактического антенатального назначения пробиотиков, как более высокая устойчивость к респираторным инфекциям и лучшие показатели формирования поствакцинального иммунитета у детей [45].

В ряде эпидемиологических исследований было показано, что микробиота младенцев родителей, проживающих в странах с высокой или низкой распространенностью аллергии и страдающих аллергическими болезнями, отличается от таковой у родителей без аллергии [32, 43]. При этом установлено, что микробиоту младенцев от родителей, не имеющих аллергии, чаще представляют лактобациллы. Здоровые дети колонизированы младенческими видами *Bifidobacterium longum* и *B. breve*, а дети с АТД, как правило, колонизированы взрослыми видами *B. adolescentis* [7, 23, 28]. Было показано также, что уменьшение микробного разнообразия сопровождается уменьшением числа лактобацилл и бифидобактерий и характерно для больных АТД, а ранняя колонизация *Staphylococcus aureus* и *Clostridium difficile* связана с развитием аллергических болезней в более позднем возрасте [37, 46].

Была установлена также эффективность пренатального и постнатального приема бифидобактерий для первичной профилактики аллергических болезней [6, 44, 46]. Японскими учеными была доказана эффективность пренатального и постнатального приема

бифидобактерий в качестве первичной профилактики аллергических заболеваний. 130 беременным за 1 мес до родов и их детям в течение первых 6 мес жизни были назначены пробиотики, имеющие в составе *Bifidobacterium breve* M-16 V и *Bifidobacterium longum* BB536. Другие 36 пар матерей с детьми выступали в качестве референтной группы и не получали бифидобактерии. Развитие аллергических симптомов у детей оценивалось в 4, 10, 18 мес. Образцы кала были собраны у матерей и детей. Риск развития АТД значительно уменьшился у детей, принимавших пробиотики (OR: 0,231 [95% CI: 0,084–0,628] и 0,304 [0,105–0,892] соответственно в 10 и 18 месяцев) [47]. Наряду с этим в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании матерей и детей с высоким риском атопии было установлено, что назначение пробиотиков *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* BB-12 женщинам во время беременности и кормления грудью на 68% снижало риск развития АТД у ребенка в течение первых 2 лет жизни по сравнению с плацебо (15% и 47% соответственно). Причем более выраженный эффект от применения пробиотиков матерями отмечался у детей с повышенным уровнем IgE в пуповинной крови. При этом у матерей, получавших пробиотики во время беременности и лактации, отмечалось увеличение уровня некоторых противовоспалительных цитокинов [48].

Следовательно, использование пробиотиков для профилактики аллергии и АТД обеспечивает необходимый положительный эффект, при этом антенатальное назначение пробиотиков более эффективно, чем постнатальное, установлена также эффективность перинатального назначения пробиотиков для профилактики АТД [47, 49]. Для клинической практики весьма значимым является тот факт, что использование пробиотиков при беременности и грудном вскармливании с профилактической целью включено в рекомендации по ведению больных АТД, разработанные Американской академией дерматологии (American Academy of Dermatology, AAD) [50].

Бразильскими учеными был проведен метаанализ публикаций по использованию

пробиотиков для лечения АтД у детей в европейских странах и Австралии, который показал, что в 75% исследований были выявлены положительные эффекты применения пробиотиков при АтД, преимущественно за счет повышения иммунного ответа, защиты против инфекций, снижения активности аллергического воспаления и изменений в кишечной флоре [51].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании E. Savilahti была показана эффективность *Lactobacillus GG* (LGG) и смеси 4 пробиотиков у детей с АтД и аллергией к белкам коровьего молока, при этом более значительное влияние на динамику кожных проявлений АтД оказывало назначение *Lactobacillus GG* (LGG) как монопробиотика. Также более выраженный эффект был отмечен у детей с IgE-опосредованной формой аллергии по сравнению с не-IgE-опосредованной. В связи с этим лактобактерии называют одним из связующих звеньев между нарушением микробиоты и АтД [52]. Метаанализы ряда других исследований также свидетельствуют об эффективности пробиотических штаммов *L. rhamnosus GG* и *B. lactis BB-12* в профилактике и лечении АтД у детей [53].

Недавно в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было установлено, что пробиотик *Lactobacillus rhamnosus HN001*

значительно уменьшал риск формирования АтД по сравнению с *Bifidobacterium lactis* HN019 путем модификации экспрессии однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в генах toll-подобных рецепторов [54, 55]. Это первые исследования, которые показали, что модулирующие влияния специфических SNP на генотипы toll-подобных рецепторов могут определять более выраженный положительный эффект пробиотика *Lactobacillus rhamnosus* HN001, чем *Bifidobacterium lactis* HN019, и улучшать лечение АтД [55].

Таким образом, в последние годы существенно увеличилось число исследований, посвященных определению значения микробиоты кишечника и влияния пробиотиков на формирование атопии и АтД у детей, произошло осознание и актуализация роли пробиотиков в профилактике и лечении АтД у детей путем целенаправленного воздействия на микробиоту кишечника. В связи с этим сегодня ключевыми задачами становятся: создание пробиотических штаммов с заданными свойствами, определение сроков формирования микробиоты кишечника и критериев колонизации кишечника детей в разные возрастные периоды, анализ коммуникаций микробиоты и растущего организма, изучение полиморфизмов пробиотических генов для создания функциональных генетических маркеров при метагеномных исследованиях микробиома человека в норме и при патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Pyun B. Y.* Natural history and risk factors of atopic dermatitis in children // *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015; 7 (2): 101–105.
2. *Nutten S.* Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors // *Ann Nutr Metab.* 2015; 66 (1): 8–16.
3. *Wong G. W.* Epidemiology: international point of view, from childhood to adults, food allergens // *Chem Immunol Allergy.* 2015; 101: 30–37.
4. *Flohr C., Mann J.* New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis // *Allergy.* 2014; 69 (1): 3–16.
5. *Garg N., Silverberg J. I.* Epidemiology of childhood atopic dermatitis // *Clin Dermatol.* 2015; 33 (3): 281–288.
6. *Смирнова Г. И.* Новое в патогенезе и лечении атопического дерматита у детей // *Российский педиатрический журнал.* 2013; 6: 53–57.
7. *Смирнова Г. И.* Атопический дерматит и инфекции кожи у детей // *Российский педиатрический журнал.* 2014; 2: 49–56.
8. *Смирнова Г. И.* Управление течением болезни: атопический дерматит у детей // *Российский педиатрический журнал.* 2014; 17 (6): 45–53.
9. *Purchiaroni F., Tortora A., Gabrielli M., Bertucci F., Gigante G., Ianiro G. et al.* The role of intestinal microbiota and the immune system // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17: 323–333.
10. *Li M., Wang M., Donovan S. M.* Early development of the gut microbiome and immune-mediated childhood disorders // *Semin Reprod Med.* 2014; 32 (1): 74–86.
11. *Legatzki A., Rösler B., von Mutius E.* Microbiome diversity and asthma and allergy risk // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2014; 14 (10): 466.
12. *Pennisi E.* Human genome 10 th anniversary. Digging deep into the microbiome // *Science.* 2011; 331 (6020): 1008–1009.
13. *Mandal R. S., Saha S., Das S.* Metagenomic Surveys of Gut Microbiota // *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2015; 13 (3): 148–158.
14. *Максимова О. В., Гервазиева В. Б., Зверев В. В.* Микробиота кишечника и аллергические заболевания // *Журн. микробиол.* 2014; 3: 49–60.
15. *Смирнова Г. И.* Эффективное лечение атопического дерматита у детей // *Российский педиатрический журнал.* 2012; 5: 27–34.
16. *Maccaferri S., Biagi E., Brigidi P.* Metagenomics: key to human gut microbiota // *Dig Dis.* 2011; 29 (6): 525–530.
17. *Wilmes P., Heintz-Buschart A., Bond P. L.* A decade of metaproteomics: Where we stand and what the future holds // *Proteomics.* 2015; 15 (20): 3409–3417.
18. *Goodacre R.* Metabolomics of a superorganism // *J Nutr.* 2007; 137 (1 Suppl): 259–266.
19. *Sun M., He C., Cong Y., Liu Z.* Regulatory immune cells in regulation of intestinal inflammatory response to microbiota // *Mucosal Immunol.* 2015; 8 (5): 969–978.
20. *Смирнова Г. И.* Современные принципы диагностики и лечения осложненных форм атопического дерматита у детей // *Российский педиатрический журнал.* 2010; 5: 7–13.
21. *Ботина С. Г., Коробан Н. В., Климкина К. М., Глазова А. А., Зинченко В. В., Даниленко В. Н.* Генетическое разнообразие бактерий рода *Lactobacillus* из гастроинтестинальной микробиоты людей // *Генетика.* 2010; 46 (12): 1589–1597.

22. *Elson C. O., Alexander K. L.* Host-microbiota interactions in the intestine // *Dig Dis.* 2015; 33 (2): 131–136.
23. *Houghteling P. D., Walker W. A.* Why Is Initial Bacterial Colonization of the Intestine Important to Infants' and Children's Health? // *JPGN.* 2015; 60 (3): 294–307.
24. *Goo E., An J. H., Kang Y., Hwang I.* Control of bacterial metabolism by quorum sensing // *Trends Microbiol.* 2015; 23 (9): 567–576.
25. *Castillo-Juárez I., Maeda T., Mandujano-Tinoco E. A., Tomás M., Pérez-Eretza B., García-Contreras S. J.* et al. Role of quorum sensing in bacterial infections // *World J Clin Cases.* 2015; 3 (7): 575–598.
26. *O'Hara A. M., O'Regan P., Fanning A.* et al. Functional modulation of human intestinal epithelial cell responses by *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus salivarius* // *Immunology.* 2006; 118 (2): 202–215.
27. *Putignani L., Del Chierico F., Petrucca A., Vernocchi P., Dallapiccola B.* The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood // *Pediatr Res.* 2014; 76 (1): 2–10.
28. *Sjögren Y. M., Jenmalm M. C., Böttcher M. F., Björkstén B., Sverremark-Ekström E.* Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age // *Clin Exp Allergy.* 2009; 39 (4): 518–526.
29. *Moles L., Gómez M., Heilig H., Bustos G., Fuentes S., de Vos W.* et al. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life // *PLoS One.* 2013; 8 (6): e66986.
30. *Беляева И. А., Бомбардирова Е. П., Турти Т. В., Митиш М. Д., Потехина Т. В.* Кишечная микробиота у недоношенных детей — современное состояние проблемы // *Педиатрическая фармакология.* 2015; 12 (3): 296–303.
31. *Kull I., Wickmann N., Lilja G.* et al. Breast feeding and allergic diseases in infants—a prospective birth cohort study // *Arch Dis Child.* 2002; 87 (6): 478–481.
32. *Watanabe S, Narisawa Y, Arase S, Okamoto H, Ikenaga T, Tajiri Y, Kumemura M.* Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects // *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111 (3): 587–591.
33. *Tomic-Canic M., Perez-Perez G. I., Blumenberg M.* Cutaneous microbiome studies in the times of affordable sequencing // *J Dermatol Sci.* 2014; 75 (2): 82–87.
34. *Penders J., Stobberingh E. E., van den Brandt P. A., Thijs C.* The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders // *Allergy.* 2007; 62 (11): 1223–1236.
35. *Zeeuwen P. L., Kleerebezem M., Timmerman H. M., Schalkwijk J.* Microbiome and skin diseases // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013; 13 (5): 514–520.
36. *Fuller R.* Probiotics in man and animals // *J Appl Bacteriol.* 1989; 66 (5): 365–378.
37. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. FAO/WHO. 2011. URL: www.fao.org.
38. *Kukkonen K., Savilahti E., Haahela T., Juntunen-Backman K., Korpela R., Poussa T.* et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119 (1): 192–198.
39. *Лахтин В. М., Афанасьев С. С., Алешкин В. А., Несвижский Ю. В., Поспелова В. В., Лахтин М. В.* и соавт. Стратегические аспекты конструирования пробиотиков будущего // *Вестник РАМН.* 2008; 2: 33–44.

40. *Hempel S., Newberry S., Ruelaz A., Wang Z., Miles J. N., Suttorp M. J.* et al. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease // *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2011; 200: 1–645.
41. *Kalliomäki M., Antoine J. M., Herz U., Rijkers G. T., Wells J. M., Mercenier A.* Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of allergic diseases by probiotics // *J Nutr*. 2010; 140 (3): 713–721.
42. *Wickens K., Stanley T. V., Mitchell E. A., Barthow C., Fitzharris P., Purdie G.* et al. Early supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 reduces eczema prevalence to 6 years: does it also reduce atopic sensitization? // *Clin Exp Allergy*. 2013; 43 (9): 1048–157.
43. *Elazab N., Mendy A., Gasana J., Vieira E. R., Quizon A., Forno E.* Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials. Назначение пробиотиков в раннем возрасте, атопия и астма // *Pediatrics*. 2013; 132 (3): 666–676.
44. *Mansfield J. A., Bergin S. W., Cooper J. R., Olsen C. H.* Comparative probiotic strain efficacy in the prevention of eczema in infants and children: a systematic review and meta-analysis // *Mil Med*. 2014; 179 (6): 580–592.
45. *Álvarez-Calatayud G., Pérez-Moreno J., Tolín M., Sánchez C.* Clinical applications of the use of probiotics in pediatrics. Применение пробиотиков в педиатрии // *Nutr Hosp*. 2013; 28 (3): 564–574.
46. *Eigenmann P. A.* Evidence of preventive effect of probiotics and prebiotics for infantile eczema // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013; 13 (4): 426–431.
47. *Enomoto T., Sowa M., Nishimori K., Shimazu S., Yoshida A., Yamada K.* et al. Effects of bifidobacterial supplementation to pregnant women and infants in the prevention of allergy development in infants and on fecal microbiota // *Allergol Int*. 2014; 63 (4): 575–585.
48. *Rautava S., Kainonen E., Salminen S., Isolauri E.* Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant // *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130 (6): 1355–1360.
49. *Foolad N., Brezinski E. A., Chase E. P., Armstrong A. W.* Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children: a systematic review of probiotics, prebiotics, formula, and fatty acids // *JAMA Dermatol*. 2013; 149 (3): 350–355.
50. *Fiocchi A., Burks W., Bahna S. L., Bielory L., Boyle R. J., Cocco R.* et al. Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (CUPPA): A World Allergy Organization Position Paper // *World Allergy Organ J*. 2012; 5 (11): 148–167.
51. *Da Costa Baptista I. P., Accioly E., de Carvalho Padilha P.* Effect of the use of probiotics in the treatment of children with atopic dermatitis; a literature review // *Nutr Hosp*. 2013; 28 (1): 16–26.
52. *Savilahti E.* Probiotics in the Treatment and Prevention of Allergies in Children // *Biosci Microflora*. 2011; 30 (4): 119–128.
53. *Dang D., Zhou W., Lun Z. J., Mu X., Wang D. X., Wu H.* Meta-analysis of probiotics and/or prebiotics for the prevention of eczema // *J Int Med Res*. 2013; 41 (5): 1426–1436.
54. *Marlow G., Han D. Y., Wickens K., Stanley T., Crane J., Mitchell E. A.* et al. Differential effects of two probiotics on the risks of eczema and atopy associated with single nucleotide polymorphisms to Toll-like receptors // *Pediatr Allergy Immunol*. 2015; 26 (3): 262–271.

55. *Esposito S., Patria M. F., Spina S., Codecà C., Tagliabue C., Zampiero A. et al. Impact of genetic polymorphisms on paediatric atopic dermatitis // Int J Immunopathol Pharmacol. 2015; 28 (3): 286–295.*

Г. И. Смирнова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва