

- гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2005. — Т. 4, № 3. — С.31—36.
28. Sravnitel'nye rezul'taty katamnestichestskogo nablyudeniya detei, pernessih kriticheskie sostoyaniya neonatal'nogo perioda / E.V. Aronskid, O.P. Kovtun, O.T. Kabdrakhmanova [i dr.] // *Pediatrics*. — 2010. — Т. 89, № 1. — С.47—50.
 29. *Fatyhova, N.R.* Nevrologicheskie problemy detei, rozhdennyh s ekstremal'no nizkoi massoi tela / N.R. Fatyhova, V.F. Prusakov // *Prakticheskaya medicina*. — 2010. — № 7(46). — С.136.
 30. *Fedorova, L.A.* Nevrologicheskie ishody kriticheskikh sostoyanii rannego neonatal'nogo perioda u nedonoshennyh s ochen' nizkoi i ekstremal'no nizkoi massoi tela pri rozhdenii: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / L.A. Fedorova. — SPb., 2003. — 21 s.
 31. *Fedorova, L.R.* Problema kachestva zhizni detei s nizkoi i ekstremal'no nizkoi massoi tela / L.R. Fedorova, A.M. Pulin, E.K. Cybul'kin. — M., 2009. — URL: http://www.airspb.ru/biblio_51shtml
 32. *Shalina, R.I.* Perinatal'nye ishody u nedonoshennyh novorozhdennyh s ekstremal'no nizkoi i nizkoi massoi tela pri rozhdenii / R.I. Shalina, Yu.V. Vyhristyuk, S.V. Krivonozhko // *Voprosy ginekologii, акушерства и перинатологии*. — 2004. — Т. 3, № 4. — С.57—63.
 33. Antenatal Corticosteroids Prior to 24 WEEKS «Gestation and Neonatal Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants» / S. Abbasi, C. Oxford, J. Gerdes [et al.] // *Am. J. Perinatol.* — 2009. — Vol. 19.
 34. *Borghesi, A.* Circulation Endothelial Progenitor Cells in Preterm Infants with Bronchopulmonary Dysplasia / A. Borghesi, M. Massa, R. Campanelli // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2009. — Vol. 2. — P.77—83.
 35. Brain development of preterm neonate after neonatal hydrocortisone treatment for chronic lung disease / M.J. Benders, F. Groenendaal, F. van Bel [et al.] // *Pediatr Res.* — 2009. — Vol. 66, № 5. — P.9—555.
 36. Bronchopulmonary dysplasia and brain white matter damage in preterm infants: a complex relationship / L. Gagliardi, R. Bellu, R. Zanini [et al.] // *Pediatr Perinat Epidemiol.* — 2009. — Vol. 23, № 6. — P.90—582.
 37. *Lukeman, D.* Annotation: The Preterm Infant: Psychological Issues in Childhood / D. Lukeman, D. Melvin // *J. Child. Psychol. Psychiat.* — 1993. — Vol. 34, № 6. — P.837—849.
 38. *Lumley, G.* Defining the problem: The epidemiology of preterm birth / G. Lumley; 1 International Preterm Labour Congress, Montreux, June, 2002 // *BJOG: Int. J. Obstet. and Gynaecol.* — 2003. — Vol. 110. — P.3—7.
 39. *Matur, A.M.* Understanding brain injury and neurodevelopmental disabilities in preterm infant: the involving role of advanced magnetic resonance imaging / A.M. Matur, J.J. Neil, T.E. Inder // *Semin Perinatol.* — 2010. — Vol. 34, № 1. — P.57—66.
 40. *Peterson, S.W.* Understanding the sequence of pulmonary injury in the extremely low birth weight, surfactant-deficient infants / S.W. Peterson // *Neonatal. Netw.* — 2009. — № 4. — P.221—229.
 41. Randomized, controlled trial comparing synchronized intermittent mandatory ventilation and synchronized intermittent mandatory ventilation plus pressure support in preterm infants / Z.C. Reues, N. Claire, M.K. Tauscher // *Pediatrics*. — 2006. — № 4. — P.1409—1417.
 42. *Sizun, J.* Early developmental care for preterm babies: a call for more research / J. Sizun, B. Westrap // *Arch. Dis Child. Fetal and neonatal edition*. — 2004. — № 89. — P.384—388.
 43. *Spittle, A.G.* Improving the outcome of infants born at <30 weeks' gestation—a randomized controlled trial of preventative care at home / A.G. Spittle, C. Ferretti // *BMC pediatr.* — 2009. — Vol. 3, № 9. — P.73.
 44. *Subramanian, R.N.* A comparison of neonatal mortality risk prediction models in very low birth weight infants / R.N. Subramanian // *Pediatrics*. — 2000. — Vol. 105, № 5. — C.1051—1057.
 45. *Vincer, M.J.* Increasing Prevalence of Cerebral Palsy Among Very Preterm Infants: A Population-Based Study / M.J. Vincer // *Pediatrics*. — 2006. — Vol. 118. — P.1621—1626.
 46. *Wilson-Costello, D.* Improved Survival Rates With Increased Neurodevelopmental Disability for Extremely Low Birth Weight Infants in the 1990s / D. Wilson-Costello // *Pediatrics*. — 2005. — Vol. 115. — P.997—1003.

© К.Х. Лифшиц, 2013

УДК 616.34-008.87-053.3

РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ И ПРОБИОТИКОВ В ПЕДИАТРИИ

К.Х. ЛИФШИЦ, консультант, детский гастроэнтеролог больницы *Italiano*, Буэнос-Айрес, Аргентина, профессор педиатрии Медицинского колледжа Бэйлора в Хьюстоне, Техас (США), e-mail: carlos.lifschitz@hospitalitaliano.org.ar

Реферат. Становление кишечной микрофлоры у новорожденного начинается вскоре после рождения. Скорость, с которой происходит это развитие, и тип бактерий, которые будут преобладать, как полагают, связаны с несколькими факторами, такими как способ родоразрешения [вагинальные роды или кесарево сечение (КС), место родоразрешения (на дому или в стационаре) и вид вскармливания (грудное молоко по сравнению с формулой)]. Кишечная микробиота детей, рожденных кесаревым сечением, существенно отличается от таковой у детей, при естественном родоразрешении. Все чаще эпидемиологические и клинические исследования подтверждают гипотезу о том, что изменения в составе кишечной микробиоты приводят к нарушению нормального функционирования механизмов иммунологической толерантности в слизистой оболочке кишечника, что увеличивает случаи реализации аллергии, в частности, аллергических заболеваний дыхательных путей, развития сахарного диабета I типа, избыточного веса, ожирения. Множественные исследования продемонстрировали позитивное действие пробиотиков на организм хозяина. Профилактика некротизирующего энтероколита (НЭК), лечение младенческих коликов, уменьшение продолжительности острого гастроэнтерита, сокращение случаев острой диареи и антибиотик-ассоциированной диареи, предупреждение манифестации аллергических заболеваний являются основными эффектами пробиотиков у детей. Кроме того, введение пробиотиков может быть способом для преодоления нарушений, обусловленных нарушением кишечной микробиоты.

Ключевые слова: микробиота, пробиотики, НЭК, аллергия, младенческие колики.

THE ROLE OF THE INTESTINAL MICROBIOTA AND PROBIOTICS IN PEDIATRICS

C.KH. LIFSHTS

Abstract. The fecal flora of the newborn infant begins to develop soon after birth. The speed at which this development occurs and the type of bacteria that will predominate is thought to be related to several factors such as the mode of delivery (vaginal vs. cesarean section (CS), place of delivery (home versus hospital) and type of feeding (breastmilk versus formula). The fecal flora of babies delivered by CS is quite different than that of vaginally delivered babies. Increasingly, epidemiologic and clinical data support the hypothesis that perturbations in the gastrointestinal microbiota disrupt the normal microbiota-mediated mechanisms of immunological tolerance in the intestinal mucosa, leading to an increase in the incidence of allergies, in particular, allergic airway disease and other ailments, including type I diabetes and overweight. Probiotics are beneficial bacteria to the host and multiple studies have demonstrated the benefits of many of them. In children such effects include prevention of necrotizing enterocolitis, treatment of infantile colic, decreased duration of acute gastroenteritis, decreased incidence of acute diarrhea and of antibiotic associated diarrhea, and prevention of manifestations of allergy. In addition, administration of probiotics may be a way to overcome the problems caused by an abnormal development of the fecal flora.

Key words: Microbiota, Probiotics, Children, Necrotizing enterocolitis, Allergy, Colic.

Кишечная микробиота — это сложная экосистема, насчитывающая более 500 видов микроорганизмов, является жизненно важной для структурного и функционального состояния кишечника и имеет огромное значение для здоровья человека в целом. Микробиота выполняет множество функций, включая иммуномодулирующую и метаболическую. Понятие метаболической функции подразумевает участие в метаболизме белков, пептидов и желчных кислот, синтез витаминов (К), ферментацию неперевариваемых углеводов с образованием короткоцепочечных жирных кислот. Бутират — один из видов короткоцепочечных жирных кислот, служит в качестве питания для колонцитов, а также участвует в регуляции их жизненного цикла.

Желудочно-кишечный тракт новорожденного является стерильным. Становление кишечной микробиоты начинается вскоре после рождения. У взрослых кишечная флора насчитывает более 10^{17} микроорганизмов. В исследованиях продемонстрировано раннее влияние факторов окружающей среды, таких как способ родоразрешения (естественные роды по сравнению с кесаревым сечением), характер вскармливания (естественное по сравнению с формулой) на развитие и разнообразие кишечной микробиоты у младенцев [6]. В отличие от детей, рожденных кесаревым сечением, при естественных родах колонизация бактериальными штаммами у ребенка осуществляется за счет вагинальной флоры и флоры желудочно-кишечного тракта матери. Эти различия, вероятно, сохраняются на протяжении всего периода младенчества [10]. Было показано, что дети, рожденные путем кесарева сечения, имеют более медленную диверсификацию микробиоты, что наблюдается и через несколько месяцев после рождения, или даже на постоянной основе [11]. Раннее приобретение условно-патогенной микрофлоры может повлиять на иммунофизиологическое развитие ребенка, в результате чего формируется повышенный риск развития отдельных заболеваний. Так, данные в поддержку «микрофлора — гипотеза» наглядно демонстрируют прямую взаимосвязь между частотой развития аллергических заболеваний дыхательных путей, местом и способом родоразрешения [11, 22], изменением микрофлоры кишечника и рождением путем кесарева сечения [13, 21]. Было показано, что число видов *Bifidobacterium* в образцах кала у младенцев значительно коррелирует с общим уровнем

в слюне секреторного IgA в 6-месячном возрасте [12]. Была выдвинута гипотеза, что кесарево сечение может иметь влияние на развитие atopического дерматита в результате неправильного становления кишечной микробиоты [2]. О том, что кесарево сечение является вмешательством в широкий спектр физиологических и иммунологических механизмов, свидетельствует тот факт, что количество фетальных нейтрофилов и естественных клеток-киллеров уменьшается у детей, рожденных этим способом [16, 28]. Кроме того, ряд авторов указывают, что роды через естественные родовые пути дома по сравнению с вагинальными родами в стационаре демонстрируют взаимосвязь с уменьшением риска экземы, сенсibilизацией к пищевым аллергенам и астме [22]. Некоторые бактерии могут усиливать секрецию sIgA. С другой стороны, отдельные микроорганизмы кишечника могут оказывать иммуносупрессивное воздействие. При ингибировании пролиферации Т-клеток, продуцирующих Th1- и Th2-цитокины, воспалительная реакция на антигены подавляется. Таким образом, микробиота кишечника может оказывать иммуномодулирующий эффект, защищая хозяина от инфекции, снижая провоспалительный ответ, связанный с GALT-системой клеток, что может снизить риск развития таких состояний, как аллергия или воспалительные заболевания кишечника [14].

В дополнение к многочисленным сообщениям, касающимся распространенности аллергических заболеваний, существуют также данные об увеличении частоты развития избыточного веса [7], а также сахарного диабета I типа [3] у детей, которые родились путем кесарева сечения. На грудном вскармливании у доношенного ребенка происходит становление кишечной микробиоты, в которой бифидобактерии преобладают над условно-патогенной флорой, в то время как при искусственном вскармливании отмечается доминирование полиформных бактерий, энтерококков и бактероидов.

Структура бактериальной колонизации в кишечнике недоношенного новорожденного отличается от таковой у здорового, доношенного ребенка. Зачастую, недоношенные дети нуждаются в интенсивной терапии, находясь на антибиотикотерапии и не получают энтерального питания, что способствует более медленному заселению кишечника, в том числе бифидобактериями. Задержка бактериальной колонизации кишечника с ограниченным числом видов бактерий, как правило,

является негативным фактором в созревании иммунокомпетентных клеток. Бактериальный рост — это один из основных факторов, способствующих бактериальной транслокации. Нарушение заселения кишечника недоношенных детей может способствовать развитию некротизирующего энтероколита.

Даже у младенцев, рожденных в срок, кесарево сечение может быть фактором риска развития диареи и аллергии, особенно у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом [4]. Кроме того, было установлено, что аллергия/непереносимость белка коровьего молока в два раза чаще развивается у детей, рожденных кесаревым сечением, по сравнению с детьми, которые родились естественным путем [13]. Дети, рожденные путем кесарева сечения, чаще имели проявления аллергии по сравнению с детьми, рожденными естественным путем, несмотря на отягощенный аллергологический анамнез у матерей в обоих случаях [5]. Преодолеть нарушение формирования кишечной микробиоты можно путем введения пробиотиков.

Пробиотики определяются как «живые микроорганизмы, которые при введении в адекватном количестве оказывают положительное действие на организм хозяина». Пробиотики влияют на pH в просвете толстой кишки, образуя молочную и уксусную кислоту, тем самым подавляя рост патогенных микроорганизмов. Пробиотики также способствуют нормализации проницаемости слизистой оболочки, препятствуя проникновению чужеродных агентов через нее.

Кроме того, пробиотики модулируют иммунный ответ, увеличивая фагоцитарную активность, стимулируют секрецию sIgA, поддерживают баланс Т-хелперов. К пробиотикам предъявляется ряд требований: они должны оставаться жизнеспособными и стабильными при хранении и при попадании в желудочно-кишечный тракт должны реализовывать свои основные эффекты на уровне кишечной экосистемы.

Механизмы действия пробиотиков:

- Продукция муцина.
- Модуляция иммунного ответа.
- Секреция антимикробных веществ.
- Ингибирование возбудителя.
- Регулирование проницаемости кишечника.
- Регуляции воспалительной реакции.
- Стимуляция продукции sIgA.

По мнению некоторых авторов, дополнительными критериями являются происхождение штамма (от человека), способность временно колонизировать слизистую оболочку кишечника [15, 26]. Использование непатогенных, продуцирующих молочную кислоту бактерий, в основном йогуртов и других кисломолочных продуктов, особенно популярно в Азии, Европе, некоторых частях Африки, в Северной Америке.

Многочисленные исследования демонстрируют эффективность некоторых пробиотиков в профилактике атопического дерматита, некротизирующего энтероколита, предотвращения или сокращения продолжительности острой диареи (в частности, ротавирусного гастроэнтерита), антибиотик-ассоциированной диареи, рецидивов инфекции, вызванной *Cl. difficile*, диареи путешественников, рецидивов бактериального вагиноза и т.д. [8].

Состояния, при которых доказана эффективность пробиотиков:

- Атопический дерматит.
- Пищевая аллергия. Младенческие колики.

- Некротический энтероколит.
- Острая инфекционная диарея.
- Антибиотикассоциированная диарея.
- Диарея путешественников.
- Респираторные инфекции.
- Синдром раздраженной кишки.
- Воспалительные заболевания кишечника.
- Инфекции урогенитального тракта.

На сегодняшний день существует большая база данных об использовании пробиотиков в педиатрической практике. Наиболее распространенными представителями кишечной флоры ребенка после естественного родоразрешения являются лактобациллы и бифидобактерии. Именно они рекомендованы к использованию в качестве пробиотиков у детей. Одним из наиболее изученных пробиотиков является *Bifidobacterium Lactis*, известный как Bb12. Среди других, используемых в педиатрии, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus Reuteri*, дрожжи *Saccharomyces boulardii*. Следует отметить, что невозможно экстраполировать результаты исследований, проведенных с одним конкретным штаммом пробиотиков на другой, с целью профилактики или лечения того же или других заболеваний.

Некоторые пробиотики продемонстрировали эффективность в профилактике некротизирующего энтероколита. Среди них: *Bifidobacterium bifidus*, *Bifidobacterium infantis* и *Bifidobacterium Lactis*, используемые отдельно или в комбинации [9]. В настоящее время показано действие *Lactobacillus GG* для предотвращения проявлений экземы [23]. Эффективность *Lactobacillus Reuteri* в редуцировании симптомов колик у младенцев была показана в ряде клинических исследований [18, 23, 27]. Другие исследования демонстрируют влияние *Lactobacillus Reuteri* при профилактике и лечении запоров [19], а также возможность купирования симптомов гастроэзофагеального рефлюкса [19].

При использовании пробиотиков продолжительность острой диареи значительно сокращается. Обзор Cochrane показывает результаты использования различных видов пробиотиков (*Lactobacillus GG*, *L. Reuteri*, *Saccharomyces boulardii* и др.) в 35 исследованиях, включающих 4 555 участников, среднее сокращение продолжительности диареи составило 25 часов [20]. Способность предупреждать антибиотик-ассоциированную диарею также было показано в нескольких работах [24].

При использовании *B. Lactis* (Bb12) у детей на искусственном вскармливании выявлено повышение синтеза антител [1]. Так, 172 здоровых, доношенных ребенка 6-недельного возраста были включены в проспективное, рандомизированное, двойное, слепое контролируемое клиническое исследование, группу сравнения составили дети на естественном вскармливании. Дети на искусственном вскармливании были разделены на две группы. Первая группа получала формулу, содержащую частично гидролизованный сывороточный белок (CON), вторая — аналогичную формулу, содержащую 106 КОЕ Bb12/г (PRO) в течение 6 нед. Результаты показали, что у детей, находящихся на искусственном вскармливании (рожденные при вагинальных родах) и получавших PRO-формулу, увеличилась ($p < 0,05$) выработка sIgA по сравнению с детьми, получавшими CON-формулу. Отмечено увеличение концентрации антиполиовирусспецифических IgA ($p < 0,05$) у всех младенцев, получавших PRO-формулу, при этом выявлена тенденция к увеличению

($p=0,056$) антиротавирусспецифических IgA у детей, рожденных кесаревым сечением. Авторы пришли к выводу, что у младенцев, получавших Bb12 при искусственном вскармливании, в образцах кала удавалось обнаружить присутствие Bb12 и sIgA в большей концентрации. Кроме того, дети, рожденные путем кесарева сечения, получавшие Bb12, имели более выраженный иммунный ответ, о чем свидетельствует повышение уровня специфических анти- и ротавирусных, анти- и полиовирусспецифических IgA после иммунизации. Учитывая результаты исследования, авторы убеждены, что отрицательные эффекты, связанные с искусственным вскармливанием и кесаревым сечением, могут быть смягчены при использовании детской молочной смеси, содержащей пробиотик Bb12.

Заключение. Кишечная микробиота имеет важное иммуномодулирующее действие, приводящее к долгосрочным последствиям. Рождение ребенка путем КС влияет на развитие микрофлоры и увеличивает риск развития ряда заболеваний. Определенные пробиотические штаммы показали свою эффективность в профилактике аллергических проявлений, в снижении заболеваемости некротизирующего энтероколита, частоте и продолжительности диареи (в том числе антибиотикассоциированной), при младенческих коликах и др. Не все пробиотики созданы одинаковыми. Невозможно экстраполировать результаты исследований, проведенных с конкретным штаммом пробиотиков на другие, с целью профилактики или лечения того же или других заболеваний. Прежде чем использовать пробиотик, требуются данные исследований, подтверждающие эффективность и безопасность данного штамма.

ЛИТЕРАТУРА

- Bifidobacterium lactis Bb12 Enhances Intestinal Antibody Response in Formula-Fed Infants: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial / H.D. Holscher, L.A. Czerkies, P. Cekola [et al.] // *J. Parent. Ent. Nutr.* — 2012. — № 36. — P.106—117.
- Birth by cesarean section, allergic rhinitis, and allergic sensitization among children with a parental history of atopy / M. Pistiner, D.R. Gold, H. Abdulkerim [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 2008. — № 122. — P.274—279.
- Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies / C. R. Cardwell, L.C. Stene, G. Joner [et al.] // *Diabetologia.* — 2008. — № 51. — P.726—735.
- Caesarean section and gastrointestinal symptoms, atopic dermatitis, and sensitisation during the first year of life / B. Laubereau, B. Filipiak-Pittroff, A. von Berg [et al.] // *Arch. Dis. Child.* — 2004. — № 89. — P.993—997.
- Cesarean delivery and cow milk allergy/intolerance / M. Eggesbo, G. Botten, H. Stigum [et al.] // *Allergy.* — 2005. — № 60. — P.1172—1173.
- Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria / G. Biasucci, B. Benenati, L. Morelli [et al.] // *J. Nutr.* — 2008. — № 138. — P.1796—1800.
- Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics / T.A. Ajslev, C.S. Andersen, M. Gamborg [et al.] // *Int. J. Obesity.* — 2011. — № 35. — P.522—529.
- Clinical Efficacy of Probiotics: Review of the Evidence With Focus on Children / S. Michail, F. Sylvester, G. Fuchs [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2006. — № 43. — P.550—557.
- Deshpande G. Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates: A Meta-analysis Perspective / G. Deshpande, S. Rao, S. Patole // *Functional Food Reviews.* — 2011. — № 3. — P.22—30.
- Factors influencing the composition of the intestinal micro biota in early infancy / J. Penders, C. Thijs, C. Vink [et al.] // *Pediatrics.* — 2006. — № 118. — P.511—521.
- Faecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery / M.M. Grönlund, O.P. Lehtonen, E. Eerola [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1999. — № 28. — P.19—25.
- Influence of early gut micro biota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses / Y.M. Sjögren, S. Tomicic, A. Lundberg [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* — 2009. — № 39. — P.1842—1851.
- Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy? / M. Eggesbo, G. Botten, H. Stigum [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 2003. — № 112. — P.420—426.
- Isolauri, E. The role of probiotics in paediatrics / E. Isolauri // *Current Paediatrics.* — 2004. — № 14. — P.104—109.
- Isolauri, E. Probiotics in human disease / E. Isolauri // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — № 73. — P.1142—1146.
- Kinoshita, Y. Adherence of cord blood neutrophils: effect of mode of delivery / Y. Kinoshita, K. Masuda, Y. Kobayashi // *J. Pediatr.* — 1991. — № 18. — P.115—117.
- Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study / F. Savino, E. Pelle, E. Palumeri [et al.] // *Pediatrics.* — 2007. — № 119. — P.124—130.
- Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / F. Savino, L. Cordisco, V. Tarasco [et al.] // *Pediatrics.* — 2010. — № 126. — P.526—533.
- Lactobacillus reuteri (DSM 17938) in Infants with Functional Chronic Constipation: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study / P. Coccorullo, P. Strisciuglio, M. Martinelli [et al.] // *J. Pediatr.* — 2010. — № 157. — P.598—602.
- Lactobacillus reuteri accelerates gastric emptying and improves regurgitation in infants / F. Indrio, G. Riezzo, F. Raimondi [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2011. — № 41. — P.417—422.
- Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life / K. Negele, J. Heinrich, M. Borte [et al.] // *Pediatr. Allergy. Immunol.* — 2004. — № 1. — P.48—54.
- Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy / N.A. van Nimwegen, J. Penders, E.E. Stobberingh [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 2011. — № 128. — P.948—955.
- Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial / M. Kalliomaki, S. Salminen, H. Arvilommi [et al.] // *Lancet.* — 2001. — № 357. — P.1076—1079.
- Probiotics for treating acute infectious diarrhea / S.J. Allen, E.G. Martinez, G.V. Gregorio, L.F. Dans // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2010. — Issue 11, Art. № 6 CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub3.
- Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea / B.C. Johnston, J.Z. Goldenberg, P.O. Vandvik [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2011. — Issue 11, Art. № CD004827.
- Saavedra, J.M. Clinical applications of probiotic agents / J.M. Saavedra // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — № 73. — P.1147—1151.
- Szajewska, H. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the Management of Infantile Colic in Breastfed Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / H. Szajewska, E. Gyrczuk, A. Horvath // *J. Pediatr.* — 2012. — № 162. — P.257—262.
- Thilaganathan, B. Labor: an immunologically beneficial process for the neonate / B. Thilaganathan, N. Meher-Homji, K.H. Nicolaidis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1994. — № 171. — P.1271—1272.