

and structure of *gadB/gadC* genes in *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains from human microbiota. *Anaerobe*. 2016; 42: 197–204.

57. *Krajmalnik-Brown R, Lozupone C, Kang D-W, James A*. Gut bacteria in children with autism spectrum disorders: challenges and promise of studying how a complex community influences a complex disease. *Microbial Ecology in Health & Disease*. 2015; 26: 26914.

58. *Mangiola F, Ianiro G, Francesco F, Fagioli S, Gasbarrin G, Gasbarrini A*. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J. Gastroenterology*. 2016; 22 (1): 361–368.

59. *El-Ansary A, Bacha A, Kotb M*. Etiology of autistic features: the persisting neurotoxic effects of propionic acid. *J. of Neuroinflammation*. 2012; 9: 74–88.

60. *Goof P*. Autism and propionic acid. *AO Autism*. 2014; 2 (2): 12–16.

© *Нетребенко О.К., Украинцев С.Е., 2018*

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-193-199
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-193-199>

О.К. Нетребенко^{1,2}, С.Е. Украинцев²

МЛАДЕНЧЕСКИЕ КОЛИКИ И СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА: ОБЩИЕ ИСТОКИ ИЛИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД?

¹ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,

²Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей МЗ РФ, Москва, РФ



В статье обсуждаются данные литературы о механизмах развития младенческих кишечных колик (МКК), синдрома раздраженного кишечника (СРК) с целью определения их возможных связей и инструментов профилактики. Действительно, в целом ряде случаев у детей с абдоминальными болями и СРК выявляется наличие МКК в анамнезе. Механизмы развития этих функциональных гастроинтестинальных расстройств связаны с нарушением кишечной микробиоты (КМБ), которое сопровождается нарушением моторики, повышенным газообразованием, увеличением болевой чувствительности. Еще одним доказательством связи МКК и СРК, помимо общих механизмов развития, являются общие подходы к лечению. Включение *L. reuteri* в спектр мероприятий для купирования СРК и МКК способствует уменьшению интенсивности болевых ощущений, нормализации состава КМБ.

Ключевые слова: младенческие кишечные колики, синдром раздраженного кишечника, абдоминальные боли, пробиотики, *L. reuteri*.

Цит.: *О.К. Нетребенко, С.Е. Украинцев. Младенческие колики и синдром раздраженного кишечника: общие истоки или последовательный переход? Педиатрия. 2018; 97 (2): 193–199.*

О.К. Netrebenko^{1,2}, S.E. Ukraintsev²

INFANTILE COLIC AND IRRITABLE BOWEL SYNDROME: COMMON ORIGINS OR CONSISTENT TRANSITION?

¹Pirogov Russian National Research Medical University; ²National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

The article discusses literature data on the mechanisms of infantile intestinal colic (IIC) development, irritable bowel syndrome (IBS) to determine their possible relationships and prevention measures. Actually, in a number of cases in children with abdominal pain and IBS, there is a history of IIC. The mechanisms of these functional gastrointestinal disorders development are associated with the intestinal microbiota (IMB) disorder, which is accompanied by motility disorder, increased gas production, increased pain sensitivity. Another proof of the relationship

Контактная информация:

Нетребенко Ольга Константиновна – д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1
Тел.: (916) 293-12-05,
E-mail: olga.netrebenko@ru.nestle.com
Статья поступила 26.02.18, принята к печати 20.03.18.

Contact Information:

Netrebenko Olga Konstantinovna – MD., prof. of Hospital Pediatrics Department named after Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1
Tel.: (916) 293-12-05,
E-mail: olga.netrebenko@ru.nestle.com
Received on Feb. 26, 2018, submitted for publication on Mar. 20, 2018.

between IIC and IBS, in addition to common developmental mechanisms, are the common approaches to treatment. Inclusion of *L. reuteri* in the range of measures for IBS and IIC cupping helps to decrease pain intensity, normalize IMB composition.

Keywords: *infantile intestinal colic, irritable bowel syndrome, abdominal pain, probiotics, L. reuteri.*

Quote: O.K. Netrebenko, S.E. Ukraintsev. *Infantile colic and irritable bowel syndrome: common origins or consistent transition? Pediatrics. 2018; 97 (2): 193–199.*

Функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР), согласно современным определениям, включают целый ряд состояний, в частности, младенческие кишечные колики (МКК), абдоминальные боли (АБ) у детей, синдром раздраженного кишечника (СРК) у старших детей и взрослых. Есть данные, свидетельствующие, что у детей, имевших МКК в младенчестве, в более старшем возрасте появляются АБ и/или СРК [1].

Истоки появления этих расстройств многократно изучались и, очевидно, они представляют собой комплексную проблему.

Основные гипотезы генеза ФГИР (МКК) можно определить следующим образом:

- нарушения состава кишечной микробиоты (КМБ), что приводит к повышенной ферментации, газообразованию, нарушению моторики кишечника;
- незрелость ферментных систем печени со снижением уровня желчных солей, нарушением абсорбции жиров и других нутриентов и вторичным действием на КМБ;
- незрелость энтеральной нервной системы (ЭНС) с нарушением моторики и болевой чувствительности [2].

Все три гипотезы связывают нарушения КМБ у младенцев с симптомами МКК. Действительно, у детей с МКК обнаружены изменения состава КМБ в виде снижения числа бифидобактерий, лактобацилл, снижения диверсификации КМБ, увеличения количества протеобактерий и кишечной палочки [3]. Практически аналогичные изменения наблюдаются у больных СРК [4].

Вторая гипотеза связывает нарушения КМБ с состоянием желчных кислот и переработкой жиров [5]. В экспериментальных исследованиях показано, что дисбиоз снижает общий пул желчных кислот и меняет его состав. КМБ деконъюгирует и метаболизирует первичные желчные кислоты во вторичные и изменяет активацию FXR (рецептор фразезоид X – лиганд желчных кислот контролирует их синтез и метаболизм).

Дисбиоз сопровождается изменением количества и качества желчных кислот. Эти нарушения снижают возможность усвоения жира, способствуют развитию стеатореи и еще большим нарушениям КМБ [6].

Для полного понимания и рассмотрения возможных связей разных проявлений ФГИР в разных возрастных группах следует обратиться к Римским критериям IV. В этом документе ФГИР

рассматриваются как «расстройства взаимодействия кишечника–головной мозг (disorders of gut–brain interactions) [7].

На протяжении многих десятилетий существуют данные о взаимном влиянии кишечника и мозга; обнаружены тесные взаимосвязи между иммунной системой кишечника, ЭНС и эндокринными клетками кишечника.

Последние исследования этих влияний позволили добавить КМБ как еще один компонент этой системы – оси микробиота–кишечник–мозг [8]. Экспериментальные исследования на животных-гнотобионтах показали, что отсутствие КМБ приводит к нарушению моторики кишечника; увеличение экспрессии генов, кодирующих транспортные системы кишечника, изменяют болевую чувствительность [4]. Изменения состава КМБ, снижение ее разнообразия увеличивают уровень провоспалительной активности иммунной системы кишечника и способствуют развитию заболеваний, связанных с процессами хронического воспаления [9].

Системы связи КМБ с ЦНС: ЭНС и гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось (НРА)

Существует обоюдная связь КМБ с ЦНС, которая осуществляется при участии ЭНС, НРА. Автономная нервная система посредством симпатических и парасимпатических ветвей передает сигналы из просвета кишечника в ЦНС. Известно, что вагусу принадлежит важная роль в регулировании ключевых эффекторных функций кишечника. Вагус передает сигналы с периферических органов (пищевод, тонкая кишка) в ЦНС. Эти сигналы могут влиять на настроение, эмоциональность, когнитивные функции и поведение. Важность влияния вагуса подтверждается в экспериментах с *L. rhamnosus*, действие которой осуществлялось только в присутствии вагуса.

Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют, что КМБ не только взаимодействует местно с интестинальными клетками и ЭНС, но и обладает способностью посылать непосредственно сигналы в ЦНС через нейроэндокринные и метаболические пути [10].

Действие КМБ на ЦНС может также осуществляться с помощью НРА. Стресс под действием факторов окружающей среды и повышение уровня провоспалительных цитокинов активируют ось кишечник–мозг посредством секреции кортикотропин-релизинг фактора в гипоталамусе и стимулируют продукцию АКТГ в гипофизе, что далее ведет к выбросу кортизо-

ла. Кортизол – главный гормон стресса, влияет на многие органы человека, включая мозг. В экспериментальных исследованиях было показано, что у животных-гнотобионтов наблюдается увеличение базального уровня кортизола с усиленным ответом на стресс, повышенной двигательной активностью и снижением уровня BDNF (brain-derived neurotrophic factor). Кортизол способствует нарушению проницаемости и барьерных функций кишечника и может влиять на состояние и состав КМБ [11]. Дисбиоз КМБ сопровождается увеличением тревожности, депрессивным поведением, нарушением памяти, снижением уровня ключевых нейротрофических факторов. Таким образом, и гормональные, и нейронные пути совместно влияют на мозг, сигналы которого стимулируют активность интестинальных эффекторных клеток, таких как иммунные клетки, эпителиальные клетки, клетки ЭНС. Те же самые клетки находятся под активным влиянием КМБ, которая участвует в обмене информации по оси мозг–кишечник [12].

Особый интерес представляют собой современные данные о влиянии дисбиоза, связанного с антибиотикотерапией на состояние ЭНС. В экспериментальных исследованиях V. Caputi (2017) было показано, что дисбиоз приводит к потере нейронов в межмышечных ганглиях и сплетениях, нарушению холинергической нейротрансдукции в сочетании со снижением числа pNOS (нейроны с высокой экспрессией NO-синтазы). Эти изменения приводили к нарушению гастроинтестинального транзита, метаболизма желчных кислот, моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [13].

Важным медиатором действия КМБ на ЦНС являются многочисленные биологически активные молекулы, продуцируемые КМБ.

Нарушения КМБ: эпигенетические основы формирования ФГИР

КМБ продуцирует целый ряд метаболитов, влияющих на метаболизм посредством изменения экспрессии генов. К ним можно отнести фолиевую кислоту, продуцируемую бифидобактериями и лактобациллами. Фолат участвует в метилировании ДНК и изменяет экспрессию генов. В пилотном исследовании здоровых добровольцев 3 штамма бифидобактерий и 3 штамма лактобацилл увеличивали достоверно уровень фолата в фекалиях [14]. КМБ генерирует сигналы, которые эффективно снижают провоспалительный ответ на факторы стресса. Одним из элементов индукции воспаления является толл-подобный рецептор 4 (TLR4). TLR4 реагирует на появление бактериальных липополисахаридов (LPS) и активирует иммунную систему. Комменсальные бактерии увеличивают уровень метилирования в локусе TLR4 и снижают реакцию иммунной системы на LPS [15]. Предполагается, что КМБ взаимодействует с ферментами, ответственными за процессы метилирования.

Эпигенетическим действием обладают также метаболиты КМБ, к которым относятся прежде всего короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и их изомеры. Именно эти метаболиты являются медиаторами, фактически сигнальными молекулами влияния нутриентов на эпигеном человека. Наиболее активными в отношении влияния на экспрессию генов являются бутират (масляная кислота и ее соли), пропионат (пропионовая кислота) и ацетат (уксусная кислота и ее соли). Наиболее хорошо изучено действие бутирата, который является ингибитором деацетилазы гистона. Бутират может реактивировать эпигенетически «молчащие» гены за счет увеличения ацетилирования гистона [16]. Доказано действие бутирата на экспрессию генов, связанных с контролем за клеточным циклом и апоптозом [17]. Бутират появляется в кишечнике в результате ферментирования пищевых волокон; высокожировая диета снижает продукцию бутирата. Бутират обладает противовоспалительными свойствами за счет подавления NF-κB. Кроме того, бутират увеличивает продукцию Treg-клеток [18].

Важным компонентом эпигенетических процессов является микро-РНК (мРНК) или некодирующие РНК (нРНК), т.е. те РНК, которые не способны кодировать протеины, но выполняют целый ряд важных физиологических функций. мРНК регулируют посттрансляционную экспрессию генов. Эти РНК играют важную роль в регулировании работы иммунной системы. Бактерии, по-видимому, способны секретировать мРНК в составе везикул внутренней и внешней мембраны бактериальной стенки. мРНК везикул являются сигнальными молекулами или фактором «связи» [19]. нРНК могут связываться с факторами транскрипции. Установлено, что нРНК являются основными эпигенетическими регуляторами и их профиль зависит от характера КМБ (рис. 1).

Таким образом, дисбиоз кишечника путем эпигенетических изменений и выброса провоспалительных цитокинов увеличивает воспалительные процессы кишечной стенки. Воспаление тесно связано с нарушением моторики и болями ощущениями [20, 21]. Каким образом сигналы воспаления поступают из кишечника в мозг?

- Посредством цитокинов:
 - поступают в кровь;
 - легко преодолевают гематоэнцефалический барьер;
- Посредством бактериальных стенок LPS, которые активируют TLR клеток микроглии (главные иммунные клетки мозга);
- Прямой контакт – иммунные клетки кишечника вступают в контакт с афферентными нервными волокнами или ЭНС и посылают сигналы клеткам мозга;
- Поступление иммунных клеток в мозг, где высвобождаются цитокины и другие воспалительные медиаторы.



Рис. 1. Эпигенетические основы действия микробиоты.

Сигналы воспаления, поступающие в мозг, увеличивают экспрессию ноцицептивных рецепторов. КМБ влияет на спиналноталамический путь, идущий от ЖКТ к кортикальным районам мозга, где лежат висцеральные сенсорные пути и осознаются болевые сигналы. Эти регионы являются медиаторами когнитивных функций, настроения и поведения, болевой чувствительности.

Другие механизмы влияния КМБ на моторику кишечника

По данным экспериментальных исследований, адекватная моторика кишечника связана с действием серотонина. В последние года появились данные о влиянии КМБ на синтез серотонина. Известно, что большая часть серотонина находится в ЖКТ человека и что более 90% всего серотонина синтезируется в кишечнике. По данным J. Yano (2015), КМБ увеличивает синтез серотонина из триптофана в энтерохромафинных клетках кишечника и регулирует уровень серотонина в толстой кишке и крови [22]. Филаментные бактерии и клостридии способствуют синтезу серотонина. Но есть бактерии, которые сами способны синтезировать серотонин, к ним относятся *Corynebacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Escherichia coli*. Экспериментальные исследования продемонстрировали снижение уровня серотонина у животных с нарушенной после антибиотикотерапии КМБ. Снижение уровня серотонина и его рецепторов наблюдается у больных СРК, параллельно у этих больных можно наблюдать и снижение уровня мРНК-16 и мРНК-103. Предполагают, что именно эти мРНК регулируют синтез серотонина и экспрессию его рецепторов.

Таким образом, основные механизмы развития ММК, АБ и СРК связаны с нарушением КМБ и имеют близкий патогенетический профиль (рис. 1).

Можно предположить, что использование пробиотиков для увеличения количества бактерий с противовоспалительной активностью сможет решить ряд проблем данных патологических состояний.

Большинство изучаемых пробиотических

бактерий относятся к виду бифидобактерий и лактобацилл. Долговременное изучение разнообразных молочнокислых штаммов привело к открытию *L. reuteri* (LR), который является одним из трех штаммов лактобацилл, постоянно присутствующих в ЖКТ человека.

По мнению Casa и Dobrogos (2000), LR является штаммом, хорошо подходящим под описание «идеального» пробиотика. LR является естественным обитателем организма человека, обеспечивает вышеописанные благоприятные эффекты, кроме того, наиболее полно сохраняет целостность кишечного барьера, предотвращает транслокацию микробов из просвета кишечника и снижает активность процесса воспаления, вызванного биологическими и химическими агентами [23].

К настоящему времени изучен и описан геном LR и проведены многочисленные клинические испытания у детей и взрослых [24]. Доказано, что использование LR позволяет снизить частоту кишечных инфекций у детей раннего возраста, посещающих ясли [25], снижает частоту антибиотикоассоциированной диареи у детей [26], а также длительность острых кишечных инфекций [27].

Известные механизмы влияния LR на состояние ЖКТ

1. Влияние на состав КМБ у младенцев

В работе F. Savino (2010) проводился анализ КМБ у детей, получавших LR (основная группа) или плацебо (контрольная группа). На 21-й день от начала испытаний у детей основной группы отмечен достоверно более высокий уровень лактобацилл [28]. LR не влияла на другие комменсальные бактерии. Кроме того, у детей основной группы отмечено изменение состава кишечных газов в виде достоверного снижения уровня аммиака. Сравнение действия LR на патогенные бактерии показало выраженные ингибирующие свойства в сравнении с другими пробиотиками (см. таблицу).

Один из механизмов ингибирующего действия LR на патогены связан с продукцией антимикробного вещества реутерина. Реутерин ингибирует рост многих условно-патогенных и патогенных бактерий, а также плесневых, дрожжевых грибов и простейших паразитов. Реутерин является водорастворимым веществом, эффективным при различных уровнях pH, устойчивым к действию протеолитических и липолитических ферментов. Подавляя жизнедеятельность патогенной флоры, реутерин не действует на комменсальные бактерии, сохраняя оптимальный баланс КМБ [30]. Введение в питание младенцев *L. reuteri* способствует увеличению числа лактобацилл в КМБ (рис. 1) [31].

Благоприятная динамика состава КМБ улучшает моторику кишечника, снижает газообразование (аммиак) и таким образом уменьшает проявления ФГИР у детей.

Действие LR на патогены в сравнении с другими пробиотиками [29]

Ингибирование патогенов	<i>L. jonsonii</i>	<i>L. delbrueckii</i>	LGG	<i>L. plantarum</i>	<i>L. reuteri</i>
<i>L. monocytogenes</i>	+	+	+	+	++
<i>S. aureus</i>	+	+	-	-	++
<i>B. cereus</i>	+	+	++	+	++
<i>E. coli</i>	+	+	+	+	++
<i>S. typhimurium</i>	+	+	-	-	++
<i>S. flexneri</i>	+	++	+	-	++
<i>Y. enterocolitica</i>	++	++	+	+	+

2. Иммуномодулирующее действие LR

LR, как и многие другие бактерии, образует биопленку, включающую вещества, обладающие иммуномодулирующими свойствами. Исследования *in vitro* показали, что биопленка LR снижает продукцию провоспалительного цитокина TNF α и в экспериментальных исследованиях снижает активность процесса воспаления [27]. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев и больных с илеостомой выявлены достоверное увеличение CD4 Т-лимфоцитов, соотношения CD4/CD8, повышение уровня продукции IgA, снижение проницаемости кишечной стенки. Появились экспериментальные данные о том, что LR модулирует активность дендритных клеток, активирует продукцию регуляторных цитокинов и Т-регуляторных клеток, способствуя, таким образом, развитию толерантности к пищевым антигенам [32]. В исследованиях на экспериментальных животных было показано, что повышение продукции Treg-клеток под влиянием LR снижает интенсивность аллергического ответа после воздействия антигена [33]. По другим данным, LR препятствует бактериальной транслокации из кишечника в мезентериальные лимфоузлы при индуцированном колите у экспериментальных животных [34].

3. Влияние LR на моторику кишечника и состояние ЭНС

Нарушения моторики ЖКТ является одной из причин МКК у детей в результате замедления транзита кишечного содержимого, в частности, газа. Jogur и соавт. [13] обнаружили кишечную гиперперистальтику и повышение давления в прямой кишке у детей первых месяцев с МКК [35]. Нарушения моторики ограничивались кишечником, стимулировались сосанием и не отличались при вскармливании грудным молоком или молочной смесью, при этом они существенно варьировали у разных детей. По данным УЗИ и электрогастрографии [36], у детей с МКК имеют место различные нарушения моторики желудка, в большинстве случаев сопровождающиеся замедлением эвакуации пищи. Исследования F. Indrio (2011) показали снижение скорости опорожнения желудка у детей, получавших стандартную смесь, по сравнению с группой детей, получающих смесь с *L. reuteri* [36]. Время кишечного транзита при

МКК не отличается от нормы, попытка воздействия на этот показатель путем назначения смеси, обогащенной пищевыми волокнами (соевые полисахариды), не увенчалась успехом.

Важным свойством *L. reuteri* является влияние этой бактерии на ноцицептивные ганглии спинного мозга. В экспериментальных исследованиях было показано снижение боли у животных при растяжении кишечной стенки. В клинических исследованиях были продемонстрированы снижение частоты и продолжительности плача и беспокойства у детей с МКК, интенсивности болевого приступа при АБ у детей, а также частоты и интенсивности боли у детей с СРК (рис. 2) [37].

Исследования иммунного статуса у детей с МКК, получающими *L. reuteri*, показали некоторые механизмы благоприятного влияния *L. reuteri*. Выявлены повышения уровня фактора транскрипции (FOXP3) регуляторных клеток и снижение активности процесса воспаления [37].

Проведены многочисленные клинические исследования LR у детей с МКК, у детей с АБ и детей с СРК. Исследования Z. Weizmann (2016) и C. Romano (2010) показали у детей с АБ в возрасте от 6 до 15 лет, что использование LR снижало интенсивность болевых приступов [38, 39]. По данным Jadresin (2017), использование LR у детей с АБ и СРК в возрасте 4–18 лет достоверно снижало интенсивность и частоту эпизодов болей в животе [40]. Кроме того, в ряде работ показано, что LR обладает профилактическими свойствами в отношении МКК,

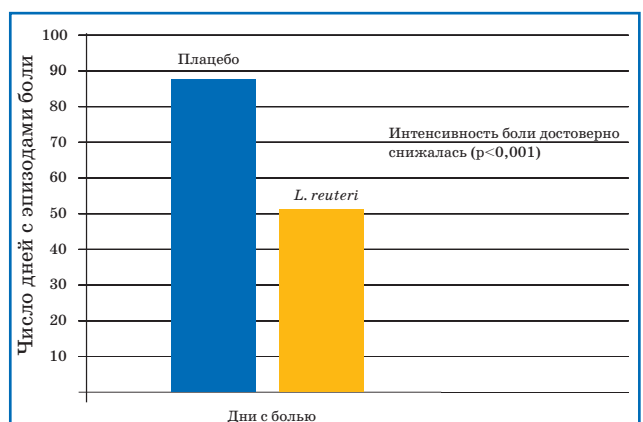


Рис. 2. *L. reuteri* в лечении АБ и СРК у детей 4–18 лет. По данным [40].



Рис. 3. Общие пути развития МКК, АБ и СРК у детей.

срыгиваний и запоров. Прием LR с рождения достоверно снижал частоту развития МКК к возрасту 3 месяцев [41].

Сравнение разных способов лечения МКК, включая препараты, массаж, иглоукалывание, диету и применение LR, показало самую высокую эффективность использования LR по сравнению с другими методами лечения [42].

В заключение следует отметить, что эффективность использования LR у детей с МКК, АБ и СРК является еще одним подтверждением общего генеза развития ФГИР, включающих МКК, АБ и СРК. Схема общих путей развития этих состояний приведена на рис. 3. Учитывая важность предупреждения ФГИР у детей и взрослых, с целью профилактики можно рекомендовать раннее использование препаратов или продуктов, содержащих *L. reuteri*.

Конфликт интересов: авторы – действующие сотрудники компании Нестле-Россия.

Литература

- Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, Benninga M, Chouraki J, Cokudrap F, Harb T, Hegar B, Lifschitz C, Ludqig T, Migdady M, De Moraes M, Osataki S, Salvatore S, Shamir R, Staiano A, Szajewska H, Thapar N. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. *JPGN*. 2015; 61 (5): 531–537. Doi: 10.1097/MPG.0000000000000949
- Camilleri M, Park S, Scarpato E, Stalano A. Exploring hypothesis and rationale for causes of infantile colic. *Neurogastro*. 2017; 29: e12943–e12954. Doi: 10.1111/nmo.12943
- Нетребенко О.К., Корниенко Е.А., Кубалова Ю. Использование пробиотиков у детей с младенческими кишечными коликами. *Педиатрия*. 2014; 93 (4): 86–93.
- Hansen CH, Nielsen DS, Kverka M, Zakostelska Z, Klimesova K, Hudovic T, Tlaskalova-Hogenova, Hansen AK. Patterns of early gut colonization shape future immune responses of the host. *PLOS One*. 2012; 7: e34043.
- Staley C, Weingarden A, Khoruts A, Sadowsky M. Interaction of gut microbiota with bile acid metabolism and its influence on disease states. *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2017; 10 (1): 47–64. Doi: 10.1007/s00253-016-8006-6
- Wahlstrom A, Sayn S, Marshall H, Backhed F. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metab*. 2016; 24: 41–48. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.005
- Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016; 150 (6): 1262–1279. Doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032
- Palma G, Collins S, Bercik P, Verdu E. The Microbiota-gut-brain axis in the gastrointestinal disorders: stressed bugs, stresses brain or both? *J. Physiology*. 2014; 592: 2989–2997. DOI:10.1113/physiol.2014.273995
- Ilinskaya O, Ulyanova V, Yarullina D, Gataulin I. Secretome of intestinal bacilli: a natural guard against pathologies. *Frontiers in Microbiol*. 2017; 3: 1666–1677. DOI:10.3389/fmicb.2017.01666
- Montiel-Castro A, Gonzales-Servantes R, Bravo-Ruiseco G, Pacheco-Lopez G. The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates health and sociality. *Frontiers in Integrative Neuroscience*. 2013; 7: article 70. doi: 10.3389/fnint.2013.00070.
- O'Mahony S, Hyland N, Dinan T, Cryan J. Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology*. 2011; 214: 71–88. Doi: 10.1007/s00213-010-2010-9
- Carabotti M, Scitocco, Maselli M, Severi C. The gut-brain axis: interaction between enteric microbiota, central and enteric nervous system. *Annals of Gastroenterol*. 2015; 28: 203–209. PMC4367209
- Caputi V, Marsillo I, Filpa V, Cerantola S, Orso J, Bistoletti M, Paccagnella N, De martin S, Montopoli M, Dall'Acqua S. Antibiotic-induced dysbiosis of the microbiota impairs gut neuromuscular function in juvenile mice. *British J. of Pharmacology*. 2017; 174: 3623–3639. DOI: 10.1111/bph.13965
- Qin Y, Wade P. Crosstalk between microbiome and epigenome: message from bugs. *J. Biochem*. 2018; 162 (2): 105–112. DOI: 10.1093/jb/mvx080
- Takanashi K, Sugi Y, Nakano K, Tsuda M, Kurihara K, Hosono A, Kaminogawa S. Epigenetic control of the host gene by commensals bacteria in large intestinal epithelial cells. *J. Biochem*. 2011; 286: 35755–36762. doi: 10.1074/jbc.M111.271007
- Wu S, Li R, Li W, Li C. Transcriptome characterization by RNA-seq unravels the mechanism of butyrate-induced epigenetic regulation. *PLOS ONE*. 2012; 7 (5): e36940. doi: 10.1371/journal.pone.0036940
- Pham T, Lee J. Dietary regulation of histone acetylases and deacetylases for the prevention of metabolic disease. *Nutrients*. 2012; 4: 1868–1886. doi: 10.3390/nu4121868.
- Kumar H, Lund R, Laiho A, Lundellin K, Ley R, Isolauri E, Salminen S. Gut microbiota as an epigenetic regulator: Pilot study based on whole-genom methylation analysis. *MbioAsm*. 2014; 5 (6): e02113–14. doi: 10.1128/mBio.02113-14.
- Celluzzi A, Masoti A. How our other genome controls our epigenome. *Trends In Microbiol*. 2016; 1339: 5–16. http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2016.05.005
- Guarino MP, Cicala M, Putignani L, Severi C. Gastrointestinal neuromuscular apparatus: An underestimated target of gut microbiota. *World J. Gastroenterol*. 2016; 22 (45): 9871–9879. doi: 10.3748/wjg.v22.i45.9871.
- Wohlfarth C, Schmitteckert S, Härtle JD, Houghton LA, Dweep H, Fortea M, Assadi G, Braun A, Mederer T, Pöhner S, Becker PP, Fischer C, Granzow M, Mönnikes H, Mayer EA, Sayuk G, Boeckxstaens G, Wouters MM, Simrén M, Lindberg G, Ohlsson B, Schmidt PT, Dlugosz A, Agreus L, Andreasson A, D'Amato M, Burwinkel B, Bermejo JL, Röth R, Lasitschka F, Vicario M, Metzger M, Santos J, Rappold GA, Martinez C, Niesler B. miR-16 and miR-103 impact 5-HT4 receptor signalling and correlate with symptom profile in irritable bowel syndrome. *Sci. Rep*. 2017; 7 (1): 14680–14694. doi:10.1038/s41598-017-13982-0
- Yano J, Yu K, Donaldson G, Shasti G, Ma L, Nagler C, Ismagilov R, Mazmanian S, Hsiao T. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015; 161: 264–276. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.047.
- Casa I, Dobrogosz. Validation of the probiotic concept: *Lactobacillus reuteri* confers broad-spectrum protection against disease in human and animals. *Microb. Ecol. Health Dis*. 2000; 12: 247–285.
- Heavens D, Tailford L, Crossman L, Jeffers F, Mackenzie D, Caccamo M, Juge N. Genome sequence of the vertebrate gut symbiont *Lactobacillus reuteri* ATCC53608. *J. of Bacteriology*. 2011; 8: 4015–4016. doi: 10.1128/JB.05282-11

25. Weismann Z, Abu-Abed J, Nasasra A. Evaluating infants in day care following a probiotic supplementation period: is there long-term protection against common infections? *JPGN*. 2009; 48 (Suppl. 3): E74–E75.
26. Lionetti E, Minello VL, Castellana SP, Magista AM, De Carino A, Maurogiovanni G, Lerardi E, Cavallo. *Lactobacillus reuteri* therapy to reduce side-effects during anti-*Helicobacter pylori* treatment in children: a randomized placebo controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24: 1461–1468. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03145.x
27. Jones S, Viersalovic J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *BMC Microbiology*. 2009; 9: 35–44. DOI:10.1186/1471-2180-9-35
28. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, Cakabrese R, Oggero R, Roos S, Matteuzzi D. *Lactobacillus reuteri* DSM17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2010; 126: e526–e533. doi: 10.1542/peds.2010-0433
29. Jacobsen C, Rosenfeld N, Hayford A. Screening of probiotic activities of forty-seven strains of *Lactobacillus spp.* by in vitro techniques and evaluation of colonization ability of five selected strains in humans. *Appl. and Environ. Microbiology*. 1999; 11: 4949–4956.
30. Schaefer L, Auchtung T, Hermans K, Whitehead D, Borhan B, Britton R. The antimicrobial compound reuterin (3-hydroxypropionaldehyde) induces oxidative stress via interaction with thiol groups. *Microbiology*. 2010; 156: 1589–1599. doi: 10.1099/mic.0.035642-0.
31. Abrahamsson T, Sinkiewicz G, Jacobsson T, Fredrikson M, Björkstén B. Probiotic lactobacilli in breast milk and infant stool in relation to oral intake during the first year of life. *JPGN*. 2009; 49 (3): 349–354. doi: 10.1097/MPG.0b013e31818f091b
32. Christensen H, Frokiaer H, Pestka J. *Lactobacillus* differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells. *The J. of Immunol.* 2012; 168 (1): 171–178. PMID: 11751960
33. Karimi K, Inman M, Bienenstock J, Forsythe P. *Lactobacillus reuteri*-induced regulatory T cells protect against an allergic airway response in mice. *Am. J. Crit. Care Med.* 2009; 179: 186–193. doi: 10.1164/rccm.200806-9510C
34. Dickved J, Schreiber O, Willing B, Petersson J, Rang S, Phillipson M, Holm L, Roos S. *Lactobacillus reuteri* maintains a functional mucosal barrier during DSS treatment despite mucus layer dysfunction. *PLOS ONE*. 2012; 7 (9): e46399–e46406. doi: 10.1371/journal.pone.0046399
35. Jorup S. Colonic hyperperistalsis in neuroliable infants: studies in so-called dyspepsia in breast-fed infants. *Acta Paediatr.* 1952; 85 (Suppl.): 593–599.
36. Indrio F, Rezzo G, Ramond F, Bisceglia M, Cavallo L, Francavilla R. The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits and gastrointestinal motility in preterm newborns. *J. Pediatrics*; 2008 (6): 801–805. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.11.005
37. Savino F, Carro M, Montanari P, Galliano I, Bergallo M. Crying time and ROR γ /FOXP3 expression in *Lactobacillus reuteri* DSM17938-treated infants with colic: A randomized trial. *J. of Pediatr.* 2018; 192: 171–177. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.062
38. Weizman Z, Abu-Abed J, Binsztok M. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of functional abdominal pain in childhood: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J. of Pediatr.* 2016. Clin. trials. gov. NCT01180556
39. Romano C, Ferrau V, Cavataio F, Iacono G, Spina M, Lionetti E, Comisi F, Famiani A, Comito D. *Lactobacillus reuteri* in children with functional abdominal pain. *J. of Pediatr. and Child Health.* 2010; 20: 31–35. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01797
40. Jadrešin O, Hojsak I, Mišak Z, Kekez AJ, Trbojević T, Ivković L, Kolaček S. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in the Treatment of Functional Abdominal Pain in Children: RCT Study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 64 (6): 925–929. doi: 10.1097/MPG.0000000000001478.
41. Indrio F, Di Mauro A, Tiezzo G, Civardi E, Ontini C, Convaglia L, Ballardini E, Bisceglia M, Cinquetti M, Brazzoduro E, Del Vecchio A, Tafuri S, Francavilla R. Prophylactic use of probiotics in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation. A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2014; 168 (3): 228–233. Doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.4367
42. Gutiérrez-Castrellón P, Indrio F, Bolio-Galvis A, Jiménez-Gutiérrez C, Jiménez-Escobar I, López-Velázquez G. Efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for infantile colic: Systematic review with network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (51): e9375. doi: 10.1097/MD.00000000000009375.

РЕФЕРАТЫ

ВИДЫ ДЕТСКОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ И РИСК РАЗВИТИЯ ДЕТСКОЙ АСТМЫ: ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Задача исследования – определить, связаны ли различные виды вскармливания с детской астмой, включая дифференциацию непосредственного грудного вскармливания и кормления сцеженным молоком. Исследование включало 3296 детей. Учитывали вид вскармливания в первые 3 месяца, включая исключительно грудное вскармливание, грудное вскармливание с частичным использованием сцеженного молока, кормление сцеженным молоком и смесями и только смесями. Основным показателем считалась астма в возрасте 3 лет, диагностированная специалистом. В возрасте 3 месяцев распределение видов вскармливания было следующим: 27% исключительно грудное вскармливание, 32% грудное вскармливание с частичным использованием сцеженного молока, 26%, кормление сцеженным молоком и смесями и 15% только смеси. В возрасте 3 лет у 12% детей была диагностирована возможная астма. По сравнению с исключительно грудным вскармливанием, все остальные виды вскармливания ассоциировались с повышенным риском развития астмы. Эти ассоциации сохранялись после корректировки с учетом

наличия астмы у матери, этнической принадлежности, способа рождения, пола, гестационного возраста и посещаемости детского сада (грудное вскармливание с частичным использованием сцеженного молока ОШ 1,64, 95% ДИ, 1,12–2,39, грудное молоко и смеси, ОШ 1,73, 95% ДИ, 1,17–2,57, только смеси: ОШ 2,14, 95% ДИ, 1,37–3,35). Результаты были схожими после дальнейшей корректировки с учетом общей продолжительности грудного вскармливания и респираторных инфекций. Выводы: вид вскармливания связан с развитием астмы. Исключительно грудное вскармливание дает лучшие профилактические результаты по сравнению с кормлением смесями. Кормление с частичным использованием сцеженного молока дает средний уровень защиты. Комплекс мер, направленный на поощрение исключительно грудного вскармливания, может повлиять на первичную профилактику астмы.

Annika Klopp, Lorena Vehling, Allan B. Becker, Padmaja Subbarao, Piushkumar J. Mandhane, Stuart E. Turvey, Diana L. Lefebvre, Malcolm R. Sears, Meghan B. Azad. *The Journal of Pediatrics*. 2017; 190: 192–199.