

Систематический анализ клинической эффективности штамм-специфичных эффектов пробиотиков с докозагексаеновой кислотой для использования во время беременности и кормления

О.А.Громова^{1,2}, И.Ю.Торшин^{1,2}, Н.К.Тетруашвили³, В.Н.Серов³

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Институт фармакоинформатики, Москва, Российская Федерация;

²Центр хранения и анализа больших данных Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова, Москва, Российская Федерация;

³Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова, Москва, Российская Федерация

Цель. Установление штаммов пробиотиков, способствующих поддержанию положительной микробиоты желудочно-кишечного тракта, нормализации кишечного транзита, детоксикации, снижению системного воспаления и перспективных для использования во время беременности.

Материалы и методы. Систематический анализ 2837 публикаций по пробиотикам методами компьютерного анализа текстов.

Результаты. Выделены штаммы пробиотиков, которые характеризуются наибольшей эффективностью и наиболее представительной доказательной базой – *Bifidobacterium animalis* spp. *lactis* BB-12 (*B. lactis* BB-12) и другие.

Заключение. Показано, что пробиотики целесообразно дополнять микронутриентами синергидного действия: омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами, витаминами группы В, D₃ и др.

Ключевые слова: беременность, витамин D, гестационный диабет, докозагексаеновая кислота, запоры, кишечные колики, пищевая аллергия, пробиотики, синдром дефицита внимания, штамм *B. lactis* BB-12

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Серов В.Н. Систематический анализ клинической эффективности штамм-специфичных эффектов пробиотиков с докозагексаеновой кислотой для использования во время беременности и кормления. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18(3): ??? DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-

A systematic analysis of the clinical effectiveness of strain-specific probiotics with docosahexaenoic acid for using during pregnancy and feeding

O.A.Gromova^{1,2}, I.Yu.Torshin^{1,2}, N.K.Tetruashvili³, V.N.Serov³

¹Federal Research Centre «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Institute of Pharmacoinformatics, Moscow, Russian Federation;

²Centre for Big Data Storage and Analysis, M.V.Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation;

³V.I.Kulakov Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

The objective. To establish the probiotic strains that contribute to maintenance of positive microbiota of the gastrointestinal tract (GIT), normalisation of gastrointestinal transit, detoxification, decrease of systemic inflammation, and have a potential for using during pregnancy.

Materials and methods. A systematic analysis of 2837 publications on probiotics by methods of computer-aided text analysis.

Results. Probiotic strains that are characterised by the greatest effectiveness and have the most representative evidence base have been singled out – *Bifidobacterium animalis* spp. *lactis* BB-12 (*B. lactis* BB-12) and others.

Для корреспонденции:

Громова Ольга Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и Управление» РАН

Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42

Телефон: (916) 108-0903

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Статья поступила ..., принята к печати

For correspondence:

Olga A. Gromova, MD, PhD, DSc, professor, leading research fellow, research director of the Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Centre «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences

Address: 42 Vavilov str., Moscow, 119333, Russian Federation

Phone: (916) 108-0903

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

The article was received ..., accepted for publication

Conclusion. As has been shown, it would be expedient to supplement probiotics with micronutrients that have synergistic effects: omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUDAs), group B vitamins, D₃ and others.

Key words: pregnancy, vitamin D, gestational diabetes, docosahexaenoic acid, constipation, intestinal colic, food allergy, probiotics, attention deficit disorder, strain B. lactis BB-12

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetrushvili N.K., Serov V.N. A systematic analysis of the clinical effectiveness of strain-specific probiotics with docosahexaenoic acid for using during pregnancy and feeding. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2019; 18(3): ??? (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-

Использование пробиотиков – перспективный тренд в эффективной и безопасной нутрициальной поддержке беременности. Пробиотики – жизнеспособные микроорганизмы, достаточное количество которых достигает кишечника в активном состоянии и, таким образом, оказывает положительное воздействие на здоровье беременной. Наиболее исследованными эффектами пробиотиков являются:

- профилактика и сокращение продолжительности антибиотикоассоциированной диареи (ААД) или с непереносимостью лактозы;
- нормализация консистенции стула, лечение синдрома раздраженного кишечника (СРК);
- лечение запоров, что чрезвычайно важно во время беременности (т.к. до 70% беременных страдают от запоров [1]);
- профилактика и терапия урогенитальных инфекций, ОРЗ и других инфекционных заболеваний [2];
- подавление роста патогенной и условно патогенной флоры (*Clostridium difficile* [3], *Helicobacter pylori* [4, 5] и др.);
- повышение уровней короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в кишечном транзите;
- нормализация углеводного метаболизма и липидного профиля [6];
- предотвращение развития аллергических реакций и atopических заболеваний у новорожденных;
- снижение концентрации токсических метаболитов в кишечнике, провоцирующих хроническое воспаление и развитие опухолей и др.

Эффективность пробиотиков для лечения той или иной патологии в существенной мере зависит от возможностей конкретного штамма микроорганизма. Имеющиеся мета-анализы покрывают не более 5% от известных эффектов пробиотиков, поэтому далеко не все важные фармакологические аспекты применения пробиотиков детально анализируются. Выбирая пробиотический препарат для ведения беременной, врач должен ответить на ряд вопросов: (1) какие штаммы пробиотиков наиболее эффективны для взрослых и для детей; (2) какие штаммы наиболее эффективны у беременных; (3) в каких дозах следует использовать выбранный штамм и какова длительность курса; (4) в какой фармацевтической форме (капсулы/саше с лиофилизированными бактериями, ферментированный молочный продукт (ФМП), в комбинации с пребиотиками) эффективен выбранный штамм; (5) каковы синергидные комбинации пробиотиков и других микронутриентов?

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа публикаций по применениям пробиотиков во время беременности, в т.ч. для терапии расстройств ЖКТ. При запросе «(pregnancy OR pregnant OR constipation OR

gastritis OR diarrhea OR irritated bowel syndrome) AND probiotics» в базе данных биомедицинских публикаций PUBMED было найдено 2837 ссылок. Анализ данного массива публикаций был проведен с использованием современных методов компьютерного обучения, развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к распознаванию, машинному обучению и анализу больших данных [7–11].

Материалы и методы

Для выделения релевантных публикаций в таком большом массиве данных были использованы математические методы распознавания и машинного обучения, разрабатываемые в рамках теории метрического анализа задач искусственного интеллекта (машинного обучения). Системы машинного обучения оперируют со множествами *прецедентов*, представляющих собой материал обучения алгоритма. Отдельный прецедент (в нашем случае – абстракт научной публикации или ее полный текст) состоит из признакового описания (т.е. слов в составе текста) и информации о принадлежности этого объекта к определенному классу объектов (допустим, класс K₁ «тексты по использованию пробиотиков» и класс K₂ «контрольная выборка», т.е. тексты, не имеющие непосредственного отношения к изучаемой теме). *Классы* принадлежности объектов, естественно, задаются экспертом-медиком.

Был проведен анализ массива из абстрактов 2837 публикаций, найденных в PUBMED по запросу «(pregnancy OR pregnant OR constipation OR gastritis OR diarrhea OR irritated bowel syndrome) AND probiotics»; данная выборка абстрактов сформировала класс K₁ («тексты по теме»). В качестве контрольной выборки (класс K₂, «контроль») были использованы абстракты, найденные по запросу «(pregnancy OR pregnant OR constipation OR gastritis OR diarrhea OR irritated bowel syndrome) NOT probiotics» (более 1 107 200 ссылок, из этого массива были случайно выбраны 2800 абстрактов).

Для оценки ассоциаций ключевых слов с изучаемой темой (т.е. использование пробиотики) были применены математические методы анализа разрешимости [10, 12]. Под разрешимостью задач понимается непротиворечивость множеств прецедентов (т.е. существования решения у задачи). В случае задачи поиска наиболее релевантных публикаций условие разрешимости этой задачи записывается следующим образом:

$$\forall_{Pr} (A^1, K^1), (A^2, K^2) \left(\bigvee_{a=1}^{|PI|} p_a : p_a(A^1) = p_a(A^2) \right) \Rightarrow K^1 = K^2, \quad (1)$$

где Pr – множество всех текстовых прецедентов, а (A¹, K¹), (A², K²) – произвольные прецеденты. В прецеденте (A, K)

А обозначает полное признаковое описание (т.е. набор всех слов во всех текстах из Pr) текстового прецедента (т.е. абстракт, полный текст статьи и т. д.), K – класс, к которому принадлежит прецедент (K₁ или K₂), P – множество всех значений признаков, найденных в прецедентах из Pr, p_α(A) – значение α-го бинарного признака из P в прецеденте (A, K) p_α(A) = 1, если признак содержится в прецеденте A, 0 – в противном случае). С учетом информативности признаков условие (1) записывается как критерий разрешимости на множестве значений признаков, линейно-упорядоченном по возрастающим порядковым номерам (α) в соответствии со значением оценки функционала информативности D_{инф}(α):

$$\forall_{Pr} (i, j, i \neq j) : A^i \in K_1, A^j \in K_0 \Rightarrow \exists_{Pr, \alpha} \alpha \rightarrow \min : p_\alpha(A^i) > p_\alpha(A^j). \quad (2)$$

В качестве D_{инф} был применен один из D-функционалов, отвечающий следующим качественным представлениям эксперта об информативности терминов: (а) наиболее интересны термины, встречающиеся «часто» в выборке K₁ (например, десятки раз) и «достаточно редко» (единицы) – в выборке K₂; (б) термины, встречающиеся «очень часто» (сотни и тысячи раз), должны учитываться только по мере необходимости для выполнения условия разрешимости (2); (в) термины, встречающиеся «редко» (единицы) в выборке K₁, характеризуются наименьшей информативностью; (г) наибольший интерес представляют термины, наиболее релевантные по смыслу (например, «адыювантная терапия») [13].

Пусть α-й термин встречается в n₁^α абстрактах выборки K₁ и в n₂^α абстрактах выборки K₂, размеры выборок K₁ и K₂ – N₁ и N₂ абстрактов соответственно, а частоты встречаемости термина – v₁^α = n₁^α / (N₁ + N₂) и v₂^α = n₂^α / (N₁ + N₂). Предварительные эксперименты показали, что требованиям (а, б, в, г) вполне отвечает D-функционал вида (3):

$$D_{инф} = \gamma_\alpha \times (n_1^\alpha - \varepsilon_2 \times n_2^\alpha / D_1^\alpha(v_1^\alpha, \varepsilon_2)), \quad (3)$$

где γ_α – смысловая релевантность α-го термина в соответствии с заданным экспертами словарем терминов; ε₀ = N₁ / (N₁ + N₂) – отношение размеров выборок K₁ и K₂; D₁^α – кусочно-линейная функция вида (3'), указывающая, насколько чаще α-й термин встречается в K₁, чем в K₂. Например, D₁^α = 1,0 соответствует тому, что α-й термин встречается только среди абстрактов выборки K₁ и ни разу – в K₂.

$$D_1^\alpha(v_1^\alpha, v_2^\alpha) = \begin{cases} v_1^\alpha \leq v_2^\alpha : 0 \\ v_1^\alpha \leq v_2^\alpha : \frac{v_1^\alpha - v_2^\alpha}{1 - v_2^\alpha} \end{cases} \quad (3')$$

Тестирование условия (2) на множестве прецедентов и лежит в основе использованного метода отбора наиболее релевантных публикаций для систематического анализа больших массивов научных статей. В тестировании (2) важно принимать во внимание, что некоторые признаки могут быть избыточны, так как встречаются в устойчивых сочетаниях слов (например, «лекарственная терапия»), семантически связанных терминов или синонимов (например, «функциональный запор») и др. Поэтому проведение анализа парных взаимодействий терминов (т.е. перекрывания областей значений признаков) необходимо для корректной формулировки запросов при поиске научной литературы.

Для произвольного класса K взаимодействие i-го и j-го терминов можно оценивать как

$$r(i, j) = |T_i \cap T_j| / |T_i \cup T_j|, \quad (4)$$

где T_i = {A ∈ K : p_i(A) = 1}, T_j = {A ∈ K : p_j(A) = 1}. Затем проводится кластеризация всех терминов-признаков, «наиболее взаимодействующие» термины объединяются и условие (2) тестируется уже на объединенных признаках. Выражение (4) также позволяет строить диаграммы, каждая точка которых соответствует тому или иному термину, а расстояние между точками на диаграмме пропорционально величине степени ассоциации терминов.

В целом, использованный для анализа научных статей алгоритм выглядит следующим образом:

А. Экспертом создаются выборки публикаций (абстрактов) из множества всех публикаций, имеющихся в базах данных, соответствующие исследуемым классам K₁ и K₂, как было описано выше.

Б. В абстрактах отсеиваются общезначимые слова (в английском тексте – артикли, частицы, общие термины и т.д.) и формируется терминологический словарь. Для настоящего исследования терминологический словарь был сформирован из всех терминов абстрактов из класса K₁. Затем проводится тестирование критерия (2) и устанавливаются наиболее информативные значения признаков (т.е. определенные специальные термины). Для каждого из терминов вычисляется ряд параметров, описывающих его информативность относительно классов K₁ и K₂: D_{инф} – значение оценки информативности ключевого слова для различения выборок K₁ и K₂, α – порядковый номер ключевого слова при упорядочении всех слов по значениям D_{инф}, Покр. – процент покрытия выборки K₁ при использовании данного слова и всех слов с меньшими номерами α.

В. Полученный список наиболее информативных ключевых слов (которые, в соответствии с (2), принципиально необходимы для отличия каждого текста из K₁ от каждого текста из K₂) анализируется и рубрицируется экспертом-медиком, анализируются парные взаимодействия терминов, применяются дополнительные терминологические фильтры.

Г. Строится карта терминов, вычисленная в соответствии со значениями расстояния r(i, j). Карта терминов является наглядной диаграммой, отражающей весь массив исследованных корреляций между терминами.

Д. Проводится новый поиск литературы с использованием установленных уточненных наборов наиболее информативных ключевых слов.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате анализа текстов была получена карта терминов, вычисленная в соответствии со значениями расстояния r(i, j) (см. Методы). Данная карта (рис. 1) отражает взаимодействия в абстрактах класса K₁ (абстракты по исследуемой теме: применение пробиотиков у беременных). В центре карты расположен термин «пробиотики»; вокруг него расположены термины, описывающие патологии микробиоты (например, «CLOSTRIDIUM», «ANTIBIOTIC-ASSOCIATED»), и термины, соответствующие эффектам различных штаммов

пробиотиков («BIFIDOBACTERIUM», «LACTOBACTERIUM RHAMNOSUS GG», «BB-12» и др.)

На основании анализа карты терминов были отобраны наиболее информативные термины, описывающие штаммы пробиотических микроорганизмов (табл. 1), и затем составлены уточненные поисковые запросы. Последующий экспертный анализ позволил выделить 75 репрезентативных клинических исследований и мета-анализов для различных штаммов пробиотиков.

Представленный в табл. 1 список наиболее информативных ключевых слов позволил провести исчерпывающий анализ всего массива клинических исследований пробиотиков (табл. 2) и выделить наиболее эффективные штаммы пробиотических микроорганизмов.

Приведенные в табл. 2 штаммы пробиотиков упорядочены по степени применимости у взрослых, детей и у беремен-

ных в различных фармацевтических формах, таких, как капсулы, саше или ферментированные молочные продукты (ФМП). Очевидно, что только для двух штаммов (*B. lactis* BB-12 и *L. reuteri* DSM 17938) имеется достоверная доказательная база об их эффективности при применении и в виде капсул с лиофилизированными бактериями, и в виде ФМП как у взрослых, так и у детей и во время беременности. Для других штаммов (например, *B. lactis* DN-173010) имеются доказательства эффективности при применении только в виде ФМП, не во всех возрастных группах, нет доказательных исследований в паре «мать–ребенок».

Принимая во внимание широкий спектр клинических эффектов штамма *B. lactis* BB-12 (не только терапия диареи/запоров, младенческих колик, но и профилактика инсулинрезистентности, гиперхолестеринемии, аллергических, нервных заболеваний и др.) [6], данный штамм является,

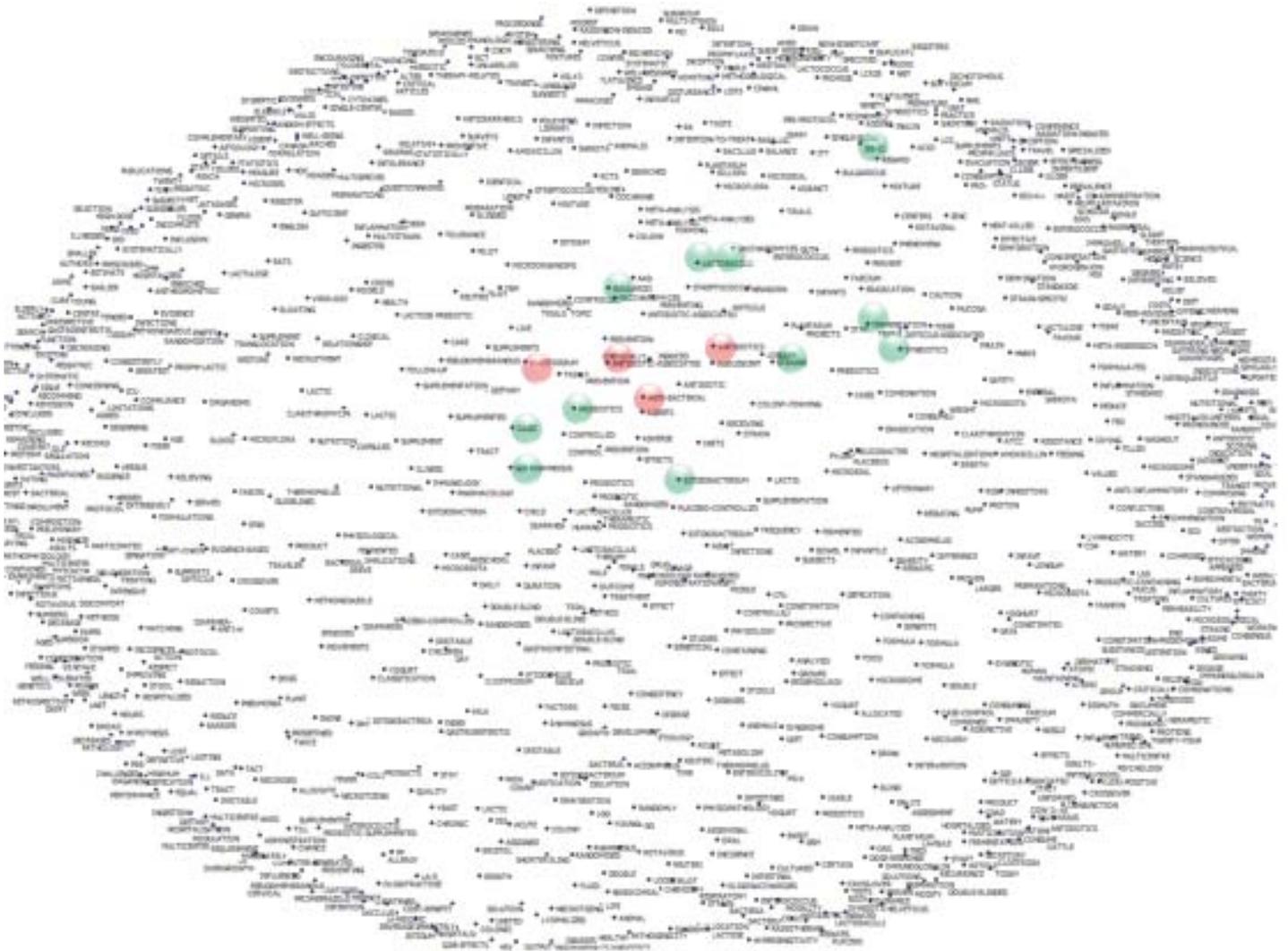


Рис. 1. Карта терминов в исследованной выборке публикаций по пробиотикам ($n = 2837$). Точки на карте соответствуют терминам, а расстояния между точками отражают степень взаимодействия исследуемых терминов: чем ближе точки, тем чаще термины употребляются совместно. Красным цветом выделены термины, соответствующие патологиям микробиоты, зеленым – термины, соответствующие эффектам пробиотиков и их штаммам.

Fig. 1. Map of terms in the examined sample of publications on probiotics ($n = 2837$). The points on the map correspond to the terms, and the distances between the points reflect the degree of interrelation between the examined terms: the closer the points, the more often the terms are used together. The terms corresponding to pathologies of microbiota are presented in red, the terms corresponding to effects of probiotics and their strains are presented in green.

Таблица 1. Ключевые слова, достоверно ассоциированные с использованием пробиотиков во время беременности и для терапии расстройств ЖКТ

Table 1. Keywords significantly associated with the use of probiotics during pregnancy and for therapy of GIT disorders

Ключевое слово (англ.) / Keyword (Engl.)	v_1	v_2	$D_{инф}$	α
BIFIDOBACTERIUM	0,2389	0,0004	117,82	34
RHAMNOSUS	0,2348	0,0004	115,82	36
ACIDOPHILUS	0,1538	0,0009	75,63	54
SACCHAROMYCES	0,1275	0,0009	62,63	75
BOULARDII	0,1215	0,0004	59,82	78
CASEI	0,1215	0,0013	59,44	79
LACTIS	0,1174	0,0004	58	82
REUTERI	0,0992	0,0004	49	93
LACTOBACILLI	0,0709	0,0004	35	126
DSM	0,0587	0,0004	29	147
BIFIDUM	0,0547	0,0004	27	164
ENTEROCOCCUS	0,0526	0,0035	24,02	187
BREVE	0,0263	0,0004	13	290
THERMOPHILUS	0,0243	0,0004	12	304
PARACASEI	0,0223	0,0004	11	320
BB-12	0,0182	0,0004	9	371
DN-173	0,0182	0,0004	9	372
LONGUM	0,0162	0,0004	8	399
HN019	0,0162	0,0004	8	400
LACTOCOCCUS	0,0142	0,0004	7	432
LCR35	0,0142	0,0004	6,79	443
SHIROTA	0,0121	0,0004	6	478
LA-5	0,0121	0,0004	6	482
CNCM	0,0121	0,0004	5,79	502
CL1285	0,0101	0,0004	5	556
LBC80R	0,0101	0,0004	5	558

Список слов был получен в результате компьютеризованного анализа массива из 2837 публикаций. v_1 , v_2 – частоты встречаемости ключевого слова в выборке абстрактов K_1 (абстракты по исследуемой теме) и в выборке абстрактов K_2 (контрольная выборка абстрактов), $D_{инф}$ – оценка значения информативности ключевого слова для различения выборок K_1 и K_2 ; α – порядковый номер ключевого слова при упорядочении всех ключевых слов по значениям $D_{инф}$. Порядок ключевых слов – по убыванию значений оценки информативности $D_{инф}$.

The word list was obtained as a result of computer analysis of 2837 publications. v_1 , v_2 – the frequency of the keyword occurrence in the sample of abstracts K_1 (abstracts relevant to the examined topic) and in the sample of abstracts K_2 (control sample of abstracts), D_{inf} – assessment of the keyword informativeness value for distinguishing between samples K_1 and K_2 ; α – the ordinal number of the keyword in ordering all key words by D_{inf} values. The ranking order of keywords: descending ordering of informativeness assessment values D_{inf} .

по всей видимости, наиболее перспективным для применения во время беременности и лактации. Поэтому далее в настоящей работе будут рассмотрены результаты исследований клинических эффектов штамма *Bifidobacterium animalis lactis* BB-12 в синергизме с микронутриентами (докозагексаеновая кислота (ДГК), витамин D, витамины группы B) для программирования физиологического течения беременности, послеродовой реабилитации, здоровья микробиоты новорожденных на многие годы, предупреждения развития младенческих колик, пищевой аллергии, синдрома дефицита внимания, аутизма и других заболеваний.

Применение *B. lactis* BB-12 для лечения и профилактики расстройств ЖКТ

Пробиотический штамм *Bifidobacterium lactis* BB-12 является, пожалуй, одним из наиболее документированных пробиотических штаммов (суммарно более 150 контролируемых клинических исследований).

Таблица 2. Клинические эффекты и способы применения различных штаммов пробиотиков при беременности и расстройствах ЖКТ

Table 2. Clinical effects and methods of using various probiotic strains in pregnancy and GIT disorders

Штаммы / Strains	Капс. / Caps.	ФМП / FMP	Дети / Children	Взросл. / Adults	Бер. / Pregn.	Патология / показатель / Pathology / parameter
<i>B. lactis</i> BB-12	+	+	+	+	+	Острая диарея, ААД, запоры, инсулинрезистентность, гиперхолестеринемия, пищевые аллергии / Acute diarrhoea, AAD, constipation, insulin resistance, hypercholesterinemia, food allergies
<i>L. reuteri</i> DSM 17938	+	+	+	+	+	ААД, острая диарея, запоры, колики / AAD, acute diarrhoea, constipation, colic
<i>S. boulardii</i> CNCM I-745	+	-	+	+	-	ААД, ротавирусная инфекция / AAD, rotavirus infection
<i>B. lactis</i> HN019	+	+	-	+	+	Хронический запор, скорость кишечного транзита / Chronic constipation, intestinal transit rate
<i>L. casei</i> Shirota	-	+	+	+	+	ААД, острая диарея, хронический запор / AAD, acute diarrhoea, chronic constipation
<i>B. lactis</i> DN-173010	-	+	-	+	-	СРК, функциональный запор, скорость кишечного транзита / IBS, functional constipation, intestinal transit rate
<i>L. casei rhamnosus</i> LCR35	+	-	-	+	-	ААД / AAD
<i>L. rhamnosus</i> 19070-2 и <i>L. reuteri</i> DSM 12246	+	-	+	-	-	Острая диарея / Acute diarrhoea
<i>L. reuteri</i> ATCC 55730	+	-	-	+	-	ААД / AAD
<i>L. rhamnosus</i> ATCC 53103	-	+	+	-	+	Острый гастроэнтерит, диарея / Acute gastroenteritis, diarrhoea
<i>S. cerevisiae</i> I-3856	+	-	-	+	-	СРК / IBS
<i>L. casei rhamnosus</i> LCR35	+	-	-	+	-	СРК / IBS
<i>L. plantarum</i> LMG P-21021	+	-	-	+	+	Запоры / Constipation
<i>B. breve</i> BR03 DSM 16604	+	-	-	+	+	Запоры / Constipation

«Капс.», «ФМП», «СС» – пробиотик эффективен при приеме в виде капсулы или саше, в виде ферментированного молочного продукта или синбиотической смеси соответственно. «Дети», «Взросл.» – показана эффективность в соответствующих возрастных группах; «Бер.» – во время беременности. «+» обозначает наличие достоверных данных клинических исследований штамма, «-» – отсутствие таких данных.
 «Caps.», «FMP», «SF» – the probiotic is effective when taken in a capsule or a sachet, as a fermented milk product or a synbiotic formula, respectively. «Children», «Adults» – show the effectiveness in the corresponding age groups; «Pregn.» – during pregnancy. «+» indicates the presence of significant data of clinical trials of the strain, «-» – absence of such data

Штамм *B. lactis* BB-12 ингибирует рост патогенной микробиоты, усиливает барьерную функцию ЖКТ, поддерживает полезную микробиоту ЖКТ, защищает от запоров/диареи, уменьшает побочные эффекты лечения антибиотиками, снижает заболеваемость ОРЗ, способствует профилактике аллергии и инсулинрезистентности [5].

B. lactis BB-12 хорошо переносит воздействие соляной кислоты в желудке и желчных кислот в кишечнике. Была определена и опубликована полная последовательность генома штамма BB-12, показавшая, что штамм BB-12 содержит гидролазу желчных солей и гены, кодирующие белки, обеспечивающие эффективное прилипание к слизи и к стенкам кишечника [14].

Штамм *B. lactis* BB-12 эффективен как в виде капсул/саше с лиофилизированными бифидобактериями, так и в виде пробиотических ферментированных симбиотических смесей (СС). Применение пробиотика *B. lactis* BB-12 в виде капсул или саше позволяет обеспечить (1) точность микробиологического состава даваемого пациентам препарата, (2) точность дозировки количества микроорганизмов (КОЕ), (3) достаточно долгую сохранность препарата при надлежащем хранении.

Рандомизированное исследование показало эффективность и безопасность комбинации *Bifidobacterium* BB-12 и *Lactobacillus acidophilus* LA-5 (2 нед) для профилактики ААД (в качестве антибиотиков использовались цефадроксил или амоксициллин, 1 нед). Прием пробиотика сокращал длительность ААД у взрослых в среднем на двое суток (пробиотики: 2 ± 2 сут, плацебо: 4 ± 3 сут, $p = 0,01$). Анализ подгрупп пациентов с ААД показал, что частота тяжелой диареи (водянистый стул) составляла 96% в группе плацебо (25 из 26 пациентов) по сравнению с 31,6% (6 из 19 пациентов) в группе принимавших пробиотик с *B. lactis* BB-12 ($p < 0,001$) [15].

Пробиотик на основе *Bifidobacterium lactis* BB-12 улучшает функционирование ЖКТ и иммунно-воспалительный статус у взрослых. Прием пробиотика ($2,4 \times 10^9$ КОЕ/сут в течение 6 нед) устранял различные нарушения пищеварения: легкую диспепсию, метеоризм и вздутие живота после приема пищи, запоры и др. Также пробиотик тормозил эффекты L-селектина и молекулы межклеточной адгезии ICAM-1, что важно для торможения избыточной инфильтрации лимфоцитов [16].

Штамм *B. lactis* BB-12 также эффективен при поступлении в организм в виде ферментированного продукта. В таком случае бифидобактерии *B. lactis* BB-12 (1) представлены в активном, жизнеспособном состоянии в естественной среде обитания, (2) поступают совместно с синергидными им пребиотиками, облегчая размножение бактерий в начальный период заселения ЖКТ. В составе терапевтических ФМП штамм *B. lactis* BB-12 зачастую употребляется совместно со штаммами *L. acidophilus* LA-5, *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103) и др. ФМП на основе *B. lactis* BB-12 используются преимущественно у детей; была показана их эффективность для профилактики ААД у взрослых.

Ферментированные молочные продукты с живыми пробиотическими бактериями (*B. lactis* BB-12 и др.) значительно сокращают продолжительность ААД у взрослых и сни-

жают жалобы со стороны ЖКТ при элиминации *H. pylori* ($n = 88$) [17]. Ферментированный пробиотический молочный напиток (LGG, LA-5 и BB-12) предотвращал четыре из пяти случаев ААД у взрослых госпитализированных пациентов ($n = 63$). ААД отмечена только у двух пациентов в группе принимавших лечения (5,9%) и у восьми (27,6%) в группе плацебо (ОР 0,21, 95% ДИ 0,05...0,93, $p = 0,035$) [18]. В эксперименте введение пробиотиков новорожденным пороссятам сразу после рождения способствовало колонизации кишечника полезной микробиотой, снижению атрофии слизистой оболочки, снижению частоты и тяжести экспериментального некротического энтероколита [19].

Прием пробиотика *B. lactis* BB-12 на этапе планирования (1), в течение всей беременности (2) и затем в период лактации (3) позволяет сформировать оптимальную микробиоту не только у самой женщины, но и у ребенка. У женщины, готовящейся к беременности, очень важно провести заселение микробиоты *B. lactis* BB-12. При этом для поддержания здоровой микробиоты у будущего ребенка будущей маме следует начинать прием пробиотика как можно раньше (желательно с периода прегравидарной подготовки), а ребенку – с первых дней жизни.

Штамм *B. lactis* BB-12 может успешно применяться как с целью начального заселения ЖКТ младенца полезной микрофлорой, так и для коррекции микробиоты у детей более старшего возраста. Младенческие колики являются серьезной проблемой первых месяцев жизни ребенка, чаще беспокоят по ночам, составляют в структуре заболеваний органов пищеварения у детей первого года жизни 90–95% [20].

При анализе большого массива наблюдений экспертами педиатрами Латинской Америки установлено, что новорожденные с микробиотой с низкими титрами *B. lactis* BB-12 и особенно при ее отсутствии страдали мучительными эпизодами колик, сопровождавшихся пробуждением, плачем, криком, характерными движениями ножками. Длительность кишечных колик составляла от 10 мин до 3 ч. При полном отсутствии или сниженной концентрации в микробиоте ребенка *B. lactis* BB-12 младенцы на искусственном вскармливании страдали обострением колик при введении прикормов, а дети на грудном вскармливании – обострением колик при расширении рациона кормящей матерью, при появлении в ее меню «новых» для ребенка продуктов [21]. У детей, родившихся преждевременно, колики при дисбиозе кишечника протекают наиболее тяжело и длятся до 6 месяцев [20].

Важно отметить, что младенцы 4–10 месяцев ($n = 201$), получавшие *B. lactis* BB-12 в течение 12 недель, характеризовались более редкими и более короткими эпизодами диареи, лучше спали, реже страдали от метеоризма и кишечных колик. По сравнению с группой контроля ($n = 60$) прием *B. lactis* BB-12 был ассоциирован с 8-кратным снижением риска диареи (ОР 0,13, 95% ДИ 0,05...0,21) и с 3-кратным снижением риска подъема температуры тела до 38°C и выше (ОР 0,27, 95% ДИ 0,17...0,37) [22].

Подкисленная детская формула, обогащенная *B. lactis* BB-12, оказывала защитное действие при острой диарее у здоровых детей в возрасте 1–2 лет ($n = 90$). Число дней с диареей составило $1,15 \pm 2,5$ в группе принимавших *B. lactis* BB-12 и $2,3 \pm 4,5$ дня в группе плацебо ($p = 0,0014$) [23].

ФМП на основе *B. lactis* BB-12 также способствуют общему оздоровлению детей различных возрастных групп. В рандомизированном исследовании здоровых детей в возрасте 12–48 мес ($n = 149$) прием синбиотического напитка (5×10^9 КОЕ/100 мл *Bifidobacterium animalis* BB-12, *S. thermophilus*, *L. bulgaricus* и 1 г инулина, 16 нед) значительно сократил количество дней с высокой температурой [24]. Дети 6–36 мес ($n = 148$), которые получали СС (*Bifidobacterium* BB-12 с или без *Streptococcus thermophilus*), имели более высокий рост в течение 6-месячного периода [25].

Пробиотический ФМП (*B. lactis* BB-12, *L. acidophilus* LA-5, *L. rhamnosus* GG) может предотвратить диарею у детей в возрасте 1–12 лет ($n = 70$), получающих антибиотики. При приеме пробиотического продукта не было установлено случаев тяжелой диареи (жидкая консистенция стула, более 2 опорожнений кишечника в сутки, длительность диареи двое и более суток, $p = 0,025$). При приеме пробиотика был отмечен только 1 эпизод незначительной диареи по сравнению с 21 случаем в группе плацебо ($p < 0,001$) [26].

Применение *B. lactis* BB-12 у беременных с гестационным диабетом или инсулинрезистентностью

Важной особенностью бифидобактерий является позитивное воздействие на обмен глюкозы и других простых сахаров. Пробиотик с *B. lactis*, применяемый в течение 6 нед, улучшал метаболизм глюкозы и снижал избыточную прибавку в весе у беременных, страдающих гестационным диабетом ($n = 64$). При приеме пробиотика уровень глюкозы в крови натощак снизился на 15,3 мг/дл, а в группе плацебо – только на 6,4 мг/дл ($p < 0,05$). Значение индекса инсулинорезистентности снизилось при приеме пробиотика на 6,74%, тогда как в группе плацебо значение индекса инсулинорезистентности повысилось (+6,45%, $p = 0,04$); в группе беременных, принимавших *B. lactis* BB-12, не регистрировались случаи рождения детей с макросомией [6].

Ежедневное потребление беременными в течение 9 нед *B. lactis* BB-12 (200 г/сут, 10 КОЕ) профилактировало развитие резистентности к инсулину. При приеме пробиотика инсулин сыворотки повысился всего на $1,2 \pm 1,2$ мкМЕ/мл, тогда как в группе плацебо повышение было достоверно выше ($+5,0 \pm 1,1$ мкМЕ/мл, $p = 0,02$). Прием пробиотика был ассоциирован со снижением балла индекса инсулинорезистентности HOMA-IR на $0,2 \pm 0,3$ (контроль: повышение на $0,7 \pm 0,2$, $p = 0,01$) [27].

Помимо улучшения показателей инсулинорезистентности, прием *B. lactis* BB-12 беременными способствует нормализации липидного профиля крови. Прием беременными пробиотического продукта (*B. lactis* BB-12, *L. acidophilus* LA-5) ($n = 70$) в течение 9 нед приводил к значительному снижению общего холестерина ($-53,7$ мг/дл, $p = 0,001$), липопротеинов низкой плотности ($-35,2$ мг/дл, $p = 0,006$) и триглицеридов ($-42,8$ мг/дл, $p = 0,029$) в сыворотке крови [28].

Противовоспалительные эффекты *B. lactis* BB-12

Дотации пробиотиков во время беременности и в младенчестве способствуют профилактике иммунологических нарушений в детском возрасте, нормализуя уровни активаци

ции макрофагов, NK-лимфоцитов, цитотоксических Т-лимфоцитов, уровни интерферона- γ пуповинной крови и иммуноглобулина IgA в грудном молоке, активируя высвобождение провоспалительных цитокинов. В частности, повышение уровней IgA в грудном молоке не только предупреждает развитие мастита у кормящей, но и повышает барьерный иммунитет у ребенка [29].

Прием беременными пробиотического продукта на основе *B. lactis* BB-12 (4×10^9 КОЕ/сут, 9 нед, с 28-й недели беременности) значительно снижал уровни С-реактивного белка в сыворотке крови (от $10,44 \pm 1,56$ до $7,44 \pm 1,03$ мкг/мл; $p = 0,041$ по сравнению с плацебо) [30].

У беременных с гестационным диабетом ($n = 64$) прием комбинации *B. lactis* BB-12, *L. acidophilus* LA-5, *S. thermophilus* STY-31 и *L. delbrueckii* LBY-2 в течение 8 нед снижал уровни воспаления и окислительного стресса. В частности, при приеме пробиотика уровни С-реактивного белка, фактора некроза опухоли- α и малонового диальдегида в сыворотке крови достоверно снижались, а уровни глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы эритроцитов – повышались [31].

Противоаллергические эффекты штамма *B. lactis* BB-12

Пробиотики на основе штамма *B. lactis* BB-12 проявляют не только противовоспалительное, но и противоаллергическое действие. Чаще всего клиническим проявлением аллергии у беременных является аллергический ринит, особенно на ранних сроках беременности. Зачастую такие симптомы аллергического ринита, как «заложенность носа», ассоциируют с «простудой» и применяют парацетамолсодержащие препараты. В результате аллергия беременных не устраняется и способствует формированию аллергических реакций у плода (уже не говоря о негативном влиянии парацетамола на печень и почки беременной).

Применение пробиотиков на основе *B. lactis* BB-12 представляет собой весьма эффективный и безопасный способ предотвращения аллергической сенсибилизации плода. Например, пробиотик, содержащий *B. lactis* (10^{10} КОЕ/сут), принимаемый беременными начиная с 36-й недели беременности до родов, а затем их детьми в течение 6 мес ($n = 344$), предотвращал развитие атопической сенсибилизации к пищевым аллергенам у детей в возрасте 2 лет. По достижении двухлетнего возраста частота положительной пункционной пробы на различные аллергены была снижена (10,5%, плацебо: 18,5%). Риск формирования гиперчувствительности к белку коровьего молока или к белку куриных яиц снижался на 48% (ОШ 0,52, 95% ДИ 0,28...0,98, $p = 0,05$), а атопической экземы – на 60% (ОШ 0,40, 95% ДИ 0,18...0,91) [32].

Прием пробиотиков на основе *B. lactis* BB-12 во время беременности и лактации способствует профилактике атопического дерматита (АД) у детей. Прием пробиотика (*B. lactis* BB-12, *L. rhamnosus* GG, *Lactobacillus* LA-5) беременными ($n = 415$) способствует снижению риска АД у детей в возрасте 6 лет на 52% (ОШ 0,48, 95% ДИ 0,25...0,92, $p = 0,027$) [33]. Прием пробиотика (*B. lactis* BB-12, *L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus* LA-5) беременными с 36-й недели

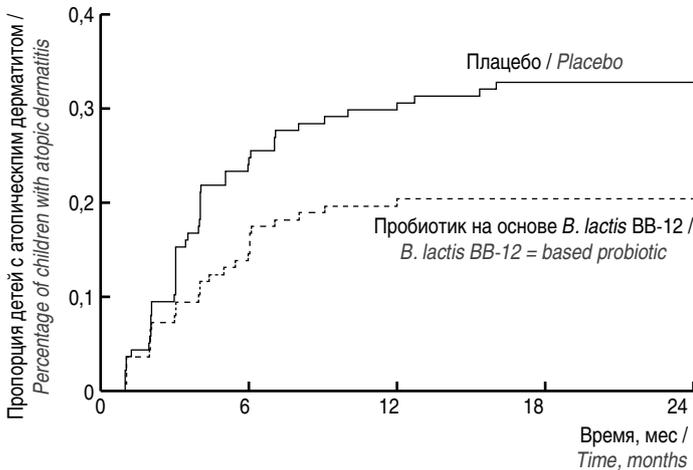


Рис. 2. Кривые кумулятивной частоты встречаемости atopического дерматита у детей 0–24 мес, рожденных от матерей, получавших пробиотик на основе *B. lactis* BB-12 ($n = 137$) или плацебо ($n = 137$). Различия в частотах встречаемости были достоверны ($p = 0,022$).

Fig. 2. Curves of the cumulative incidence of atopic dermatitis in 0–24-month-old children born to mothers who received a *B. lactis* BB-12-based probiotic ($n = 137$) or placebo ($n = 137$). Differences in the incidence rates were significant ($p = 0.022$).

до родов и в течение 3 месяцев после родов ($n = 278$) снизил риск развития АД у детей в возрасте 2 лет на 49% (ОШ 0,51, 95% ДИ 0,30...0,87, $p = 0,013$) [34] (рис. 2).

Прием пробиотика на основе *B. lactis* BB-12 во время беременности снижает долю клеток Th22 у детей в возрасте 3 мес, что соответствует снижению риска АД. Группа беременных ($n = 415$) была рандомизирована на прием пробиотика или плацебо. Доля клеток Th22 была снижена у детей, рожденных от матерей, принимавших пробиотик (0,038%, плацебо: 0,064%, $p = 0,009$). Доля клеток Th22 была увеличена у детей, у которых развился АД (0,090%), по сравнению со здоровыми детьми (0,044%, $p < 0,001$) [35].

Возможно использование штамма *B. lactis* BB-12 для профилактики аллергических реакций у детей в возрасте 3–12 мес. Например, потребление пробиотика на основе *B. lactis* BB-12 (10^9 КОЕ/сут, 4 нед) в дополнение к элиминационной диете уменьшало клинические проявления аллергии на белок коровьего молока у младенцев 3–12 мес ($n = 60$) [36]. Возможно использование *B. lactis* BB-12 для профилактики экземы у детей, т.к. *B. lactis* снижает негативные эффекты нуклеотидных вариантов генов Toll-подобных рецепторов, ассоциированных с повышенным риском экземы [37]. Пробиотик с *B. lactis* улучшает профиль КЦЖК у детей с высоким риском развития экземы при назначении с возраста не позднее 3 мес [38].

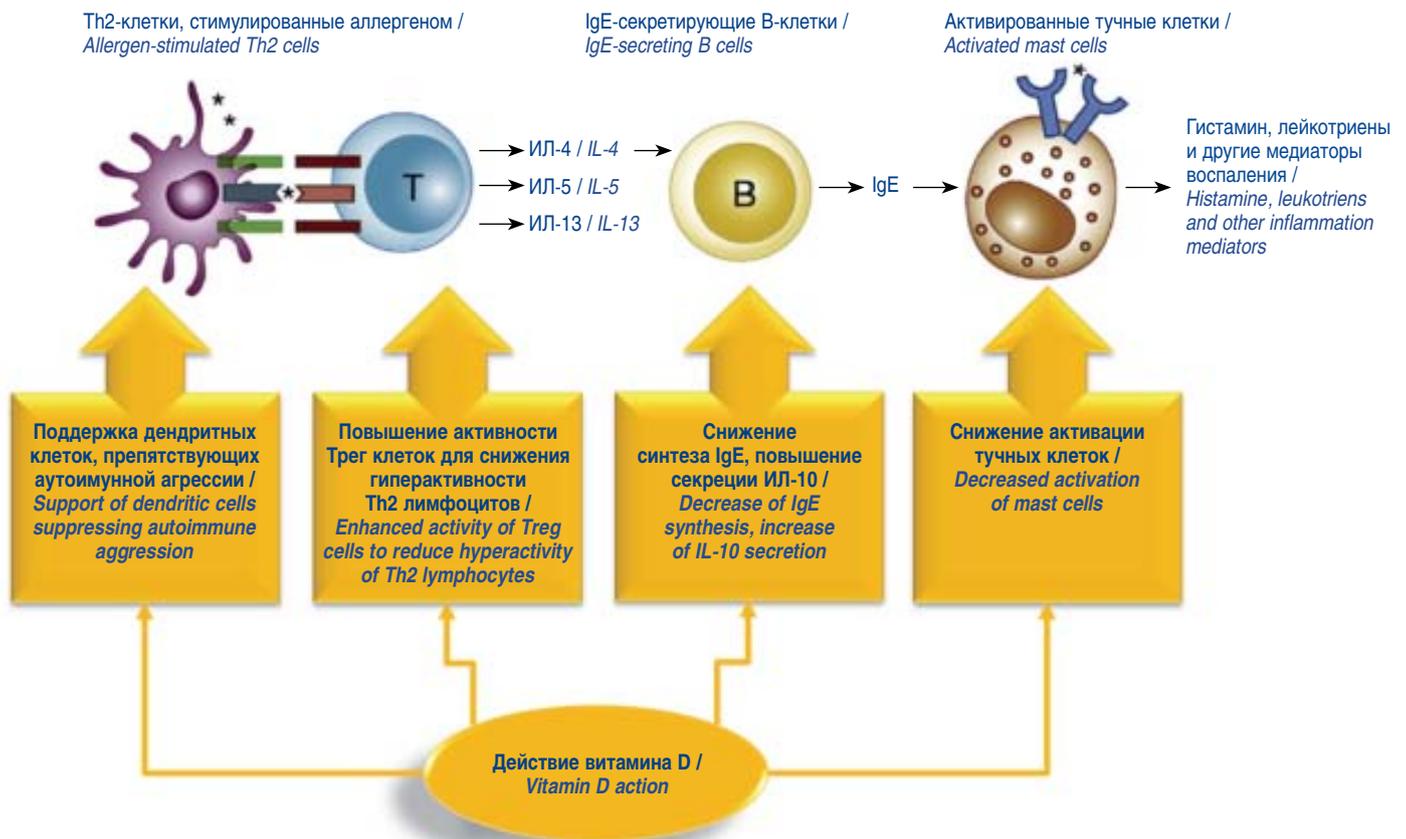


Рис. 3. Механизмы астматического воспаления, стимулированного аэроаллергенами, и эффекты витамина D. Treg – регуляторные Т-клетки.

Fig. 3. Mechanisms of asthmatic inflammation stimulated by aeroallergens and Vitamin D effects. Treg – regulator T-cells.

О синергидном применении пробиотиков на основе *B. lactis* BB-12 и микронутриентов

Терапевтические эффекты штамма *B. lactis* BB-12 у беременных могут быть усилены посредством синергидных микронутриентов, способствующих профилактике аллергических заболеваний: омега-3 ПНЖК, витаминов группы В (фолаты, витамин В₆), витамина D₃ и др. [39]. Поскольку использование практически всех противоаллергических препаратов противопоказано во время беременности, то усиление противоаллергических эффектов *B. lactis* BB-12 посредством совместного использования с омега-3 ПНЖК и другими микронутриентами весьма перспективно.

Омега-3 ПНЖК (и, в частности, докозагексаеновая кислота (ДГК)) проявляют комплексное воздействие на иммунитет, способствуя снижению аллергического воспаления. Так, ДГК тормозит синтез простагландина D₂ в тучных клетках путем ингибирования циклооксигеназы-2, регулирует синтез/секрецию цитокинов, простагландина E₂ и лейкотриенов в дыхательном эпителии в ответ на медиаторы тучных клеток, устраняет гиперконстрикцию бронхов [40, 41]. В эксперименте на мышах совместное применение пробиотика *B. lactis* BB-12 и омега-3 ПНЖК снижает воспаление легких, вызванное вдыханием аэрозольных поллютантов [42].

Биотрансформации ДГК и других омега-3 ПНЖК в каскаде арахидоновой кислоты приводят к синтезу противовоспалительных и нейропротекторных докозаноидов – резолвинов и нейропротектинов [43]. Резолвины способствуют снижению активности провоспалительных лимфоцитов и снижению их цитокинеза к очагам воспаления [44]. Нейропротектины, синтезируемые из ДГК, образуются при возрастании окислительного стресса и обладают значительным противовоспалительным действием и нейропротективным потенциалом для мозга плода [45].

Повышение обеспеченности беременной витамином D также важно для профилактики аллергии у беременной и плода. Сниженные уровни 25(ОН)D в крови способствуют повышению риска развития аллергического ринита, АД, бронхиальной астмы и др. Витамин D, модулируя активность Т-лимфоцитов, тучных и антиген-презентирующих клеток, способствует ослаблению чрезмерного воспалительного ответа на аллергены, повышая уровни противовоспалительного интерлейкина ИЛ-10, снижая уровни IgE, цитокинов-аларминов, ИЛ-17, гистамина, лейкотриенов (рис. 3), тем самым повышая резистентность к инфекциям и снижая риск аллергических реакций [46].

Мета-анализ 21 исследования подтвердил взаимосвязь между низкими уровнями витамина D и более высоким риском сенсibilизации при аллергическом рините. Уровни 25(ОН)D ≥ 30 нг/мл в сыворотке крови значительно снижали риск IgE-специфичной сенсibilизации к аэроаллергенам. Уровни 25(ОН)D ≥ 30 нг/мл соответствовали низкой распространенности аллергического ринита по сравнению с уровнями 25(ОН)D < 20 нг/мл (ОР 0,71, 95% ДИ 0,56...0,89, $p = 0,04$) [47]. Мета-анализ клинических исследований показал, что прием витамина D во время беременности ($n = 1493$) снижает риск развития респираторного аллергоза у детей в среднем на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,67...0,98) [48]. Мета-анализ 8 исследований детей 3–18 лет ($n = 573$) подтвердил,

что дотации витамина D могут быть использованы для снижения частоты обострений бронхиальной астмы (ОР 0,41, 95% ДИ 0,27...0,63) [49].

Таким образом, противовоспалительные и противоаллергические эффекты пробиотика *B. lactis* BB-12 могут эффективно дополняться противовоспалительными эффектами ДГК и витамина D₃ [50, 51]. Совместное применение *B. lactis* BB-12, ДГК, витамина D₃ и других витаминов будет снижать риск формирования и развития аллергических реакций.

Заключение

В настоящее время для нутрициальной поддержки беременности используются комплексы, содержащие витамины, минералы и омега-3 ПНЖК. Между тем для формирования здорового пейзажа микробиоты у беременной исключительно важен прием эффективных пробиотиков. Нутрициальная поддержка беременности микронутриентами и оздоровление микробиоты беременной программируют здоровье ребенка на многие годы вперед.

Представленные в настоящей работе результаты систематического анализа пробиотиков позволили выделить штаммы пробиотиков, характеризующиеся наибольшей эффективностью и наиболее представительной доказательной базой. Штамм *B. lactis* BB-12, при условии приема в адекватных дозах, эффективно поддерживает положительную микрофлору кишечника. Результаты проведенного анализа

ДАМОРЕ
Помогает маме с пользой для ребенка!

В течение всей беременности и периода лактации
В период прегравидарной подготовки

Благодаря своему составу ДАМОРЕ способствует:

- формированию здоровой микробиоты кишечника
- предупреждению запоров, диареи
- укреплению иммунитета и снижению риска ОРЗ
- предупреждению сахарного диабета и избыточной прибавки в весе
- снижению риска младенческих колик, инфекций, пищевой аллергии, атопического дерматита
- развитию мозга и зрения плода

Спасибо доктору и маме за ДАМОРЕ!

Иллюстрация: © Sofar С.п.А. (Sofar S.p.A.), Виа Фрэнчи, 40-20090 Тревизано Роза (Италия), Италия.
Организация-интернет, осуществляющая прием заказов от потребителей.
ООО «Даморе», www.damore.ru

Свидетельство о государственной регистрации.
№ Р/09 77.99.88.001.Е.002/1708.17 от 14.06.2017 г.

показали, что поддержка микрофлоры штаммом *B. lactis* BB-12 не только предупреждает функциональные запоры и инфекционную диарею, но и проявляет многогранное положительное воздействие на здоровье беременной и новорожденного.

У беременной формирование здоровой микробиоты способствует профилактике мастита, улучшению метаболизма глюкозы и липидов, снижению системного воспаления (уровни С-реактивного белка, фактора некроза опухоли- α), профилактике инсулинорезистентности, гестационного диабета и избыточной прибавки в весе. Устранение инсулинрезистентности у беременной важно для профилактики макросомии плода [52].

При приеме *B. lactis* BB-12 беременной и ребенком с первых дней жизни у ребенка многократно снижается риск инфекционной диареи, подъема температуры тела до 38°C и младенческих колик. Применение пробиотиков на основе *B. lactis* BB-12 представляет собой эффективный и безопасный способ предотвращения пищевой аллергии и атопического дерматита у детей к возрасту 2–6 лет. Противовоспалительные и противоаллергические эффекты пробиотиков на основе *B. lactis* BB-12 эффективно дополняются противовоспалительными эффектами ДГК, витамина D₃ и витаминов группы В. Кроме того, нормализация микробиоты бифидобактериями BB-12 улучшает всасывание микронутриентов в ЖКТ.

Комплексы для нутрициальной поддержки беременности, зарегистрированные в России, как правило, содержат только витамины и микроэлементы и, в редких случаях, омега-3 ПНЖК. Первым примером комбинированного пробиотического и витаминного комплекса является «ДАМОРЕ» (лат. «DHAMORE») производства Sofar S.p.A. (Милан, Италия), включающий *B. lactis* BB-12 (6 × 10⁹ КОЕ/сут, что соответствует необходимому суточному потреблению и имеющейся доказательной базе), докозагексаеновую кислоту (250 мг/сут, 35,7% рекомендованного суточного потребления (РСП) для беременных), фолиевую кислоту (400 мкг/сут, 67% РСП для беременных), витамин В₆ (1,4 мг/сут, 70% РСП) и витамин D₃ (400 МЕ/сут, 80% РСП для беременных). Комплекс «ДАМОРЕ» рекомендуется применять в течение всей беременности и периода лактации; представляется целесообразным использование «ДАМОРЕ» также и в период прегравидарной подготовки. «ДАМОРЕ» следует принимать по 1 капс./сут, запивая небольшим количеством теплой воды. Прием комплекса с горячей пищей или горячей водой недопустим, т.к. лиофилизированные бактерии весьма чувствительны к повышенной температуре.

Информация о финансировании

Работа выполнена по гранту №18-07-00929 РФФИ.

Financial support

The work was conducted under the grant No18-07-00929 of the Russian Foundation for Basic Research.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Gomes CF, Sousa M, Lourenço I, Martins D, Torres J. Gastrointestinal diseases during pregnancy: what does the gastroenterologist need to know? *Ann Gastroenterol.* 2018 Jul-Aug;31(4):385-94. DOI: 10.20524/aog.2018.0264
- De Vrese M, Schrezenmeier J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2008;111:1-66. DOI: 10.1007/10_2008_097
- Folkers BL, Schuring C, Essmann M, Larsen B. Quantitative real time PCR detection of *Clostridium difficile* growth inhibition by probiotic organisms. *N Am J Med Sci.* 2010 Jan;2(1):5-10. DOI: 10.4297/najms.2010.15
- Garcia CA, Henriquez AP, Retamal RC, Pineda CS, Delgado Sen C, Gonzalez CC. Probiotic properties of *Lactobacillus spp.* isolated from gastric biopsies of *Helicobacter pylori* infected and non-infected individuals. *Rev Med Chil.* 2009 Mar;137(3):369-76. DOI: /S0034-98872009000300007. Epub 2009 Jun 15.
- Jungersen M, Wind A, Johansen E, Christensen JE, Stuer-Lauridsen B, Eskesen D. The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 ((R)). *Microorganisms.* 2014 Mar 28;2(2):92-110. DOI: 10.3390/microorganisms2020092
- Dolatkhah N, Hajifaraji M, Abbasalizadeh F, Aghamohammadzadeh N, Mehrabi Y, Abbasi MM. Is there a value for probiotic supplements in gestational diabetes mellitus? A randomized clinical trial. *J Health Popul Nutr.* 2015 Nov 25;33:25. DOI: 10.1186/s41043-015-0034-9
- Torshin IYu, Rudakov KV. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2015; 25(4):577-87.
- Torshin IY, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2016;26(2):274-84.
- Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2016;26(3):483-96.
- Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2017;27(1):16-28.
- Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2017;27(2):184-99.
- Торшин ИЮ, Гусев ЕИ, Громова ОА, Калачева АГ, Рудаков КВ. Мировой опыт изучения эффектов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот: влияние на когнитивный потенциал и некоторые психические расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2011;111(11):79-86. / Torshin IYu, Gusev EI, Gromova OA, Kalacheva AG, Rudakov KV. International experience in studying effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids: the influence on cognitive abilities and some mental disorders. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S.Korsakova.* 2011;111(11 Pt 1):79-86. (In Russian).
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Калачева АГ, Грустливая УЕ, Керимкулова НВ, Гришина ТР, Гусев ЕИ. Перспективы использования стандартизированных форм омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в неврологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2012;112(1):101-5. / Gromova OA, Torshin IYu, Kalacheva AG, Grustliivaia UE, Kerimkulova NV, Grishina TR, et al. The perspective lines of using standardized forms of omega-3 polyunsaturated fatty acids in neurology. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2012;112(1):101-5. (In Russian).

14. Garrigues C, Johansen E, Pedersen MB. Complete genome sequence of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, a widely consumed probiotic strain. *J Bacteriol.* 2010;192(9):2467-8.
15. Chatterjee S, Kar P, Das T, Ray S, Ganguly S, Rajendiran C, et al. Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium* BB-12 for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *J Assoc Physicians India.* 2013 Oct;61(10):708-12.
16. Nova E, Viadel B, Warnberg J, Carreres JE, Marcos A. Beneficial effects of a synbiotic supplement on self-perceived gastrointestinal well-being and immuno-inflammatory status of healthy adults. *J Med Food.* 2011 Jan-Feb;14(1-2):79-85. DOI: 10.1089/jmf.2008.0328
17. De Vrese M, Kristen H, Rautenberg P, Laue C, Schrezenmeier J. Probiotic lactobacilli and bifidobacteria in a fermented milk product with added fruit preparation reduce antibiotic associated diarrhea and *Helicobacter pylori* activity. *J Dairy Res.* 2011 Nov;78(4):396-403. DOI: 10.1017/S002202991100063X. Epub 2011 Aug 26.
18. Wenus C, Goll R, Loken EB, Biong AS, Halvorsen DS, Florholmen J. Prevention of antibiotic-associated diarrhoea by a fermented probiotic milk drink. *Eur J Clin Nutr.* 2008 Feb;62(2):299-301. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602718. Epub 2007 Mar 14.
19. Siggers RH, Siggers J, Boye M, Thymann T, Molbak L, Leser T, et al. Early administration of probiotics alters bacterial colonization and limits diet-induced gut dysfunction and severity of necrotizing enterocolitis in preterm pigs. *J Nutr.* 2008 Aug;138(8):1437-44. DOI: 10.1093/jn/138.8.1437
20. Приворотский ВФ, Луппова НЕ. Младенческие кишечные колики: проблема и пути решения. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского.* 2012;91(4):98-105. / Privorotskii VF, Luppova NE. Mladencheskie kishcheyne koliki: problema i puti resheniya. *Pediatria. Journal named after G.N.Speransky.* 2012;91(4):98-105. (In Russian).
21. Cruchet S1, Furnes R, Maruy A, Hebel E, Palacios J, Medina F, et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Paediatr Drugs.* 2015 Jun;17(3):199-216. DOI: 10.1007/s40272-015-0124-6
22. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics.* 2005 Jan; 115(1):5-9. DOI: 10.1542/peds.2004-1815
23. Chouraqui JP, Van Egroo LD, Fichot MC. Acidified milk formula supplemented with *Bifidobacterium lactis*: impact on infant diarrhea in residential care settings. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Mar;38(3):288-92.
24. Ringel-Kulka T, Kotch JB, Jensen ET, Savage E, Weber DJ. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of synbiotic yogurt effect on the health of children. *J Pediatr.* 2015 Jun;166(6):1475-81.e1-3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.02.038. Epub 2015 Apr 1.
25. Nopchinda S, Varavithya W, Phuapradit P, Sangchai R, Suthutvoravut U, Chantraruksa V, et al. Effect of *Bifidobacterium* BB-12 with or without *Streptococcus thermophilus* supplemented formula on nutritional status. *J Med Assoc Thai.* 2002 Nov;85 Suppl 4:S1225-31.
26. Fox MJ, Ahuja KD, Robertson IK, Ball MJ, Eri RD. Can probiotic yogurt prevent diarrhoea in children on antibiotics? A double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BMJ Open.* 2015 Jan 14;5(1):e006474. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006474
27. Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z, Naghibi Rad M, Rahimi Froushani A, Khorammian H, et al. Effect of daily consumption of probiotic yoghurt on insulin resistance in pregnant women: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2013 Jan;67(1): 71-4. DOI: 10.1038/ejcn.2012.189. Epub 2012 Nov 28.
28. Asemi Z, Samimi M, Tabasi Z, Talebian P, Azarbad Z, Hydarzadeh Z, et al. Effect of daily consumption of probiotic yoghurt on lipid profiles in pregnant women: a randomized controlled clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Sep; 25(9):1552-6. DOI: 10.3109/14767058.2011.640372. Epub 2011 Dec 13.
29. Ashraf R, Shah NP. Immune system stimulation by probiotic microorganisms. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014;54(7):938-56. DOI: 10.1080/10408398.2011.619671
30. Asemi Z, Jazayeri S, Najafi M, Samimi M, Mofid V, Shidfar F, et al. Effects of daily consumption of probiotic yoghurt on inflammatory factors in pregnant women: a randomized controlled trial. *Pak J Biol Sci.* 2011 Apr 15;14(8):476-82.
31. Hajifaraji M, Jahanjou F, Abbasalizadeh F, Aghamohammadzadeh N, Abbasi MM, Dolatkhan N. Effect of probiotic supplements in women with gestational diabetes mellitus on inflammation and oxidative stress biomarkers: a randomized clinical trial. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2018;27(3):581-91. DOI: 10.6133/apjcn.082017.03
32. Allen SJ, Jordan S, Storey M, Thornton CA, Gravenor MB, Garaiova I, et al. Probiotics in the prevention of eczema: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child.* 2014 Nov;99(11):1014-9. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305799. Epub 2014 Jun 19.
33. Simpson MR, Dotterud CK, Storro O, Johnsen R, Oien T. Perinatal probiotic supplementation in the prevention of allergy related disease: 6 year follow up of a randomised controlled trial. *BMC Dermatol.* 2015 Aug 1;15:13. DOI: 10.1186/s12895-015-0030-1
34. Dotterud CK, Storro O, Johnsen R, Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol.* 2010 Sep;163(3):616-23. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09889.x. Epub 2010 Jun 9.
35. Ro ADB, Simpson MR, Ro TB, Storro O, Johnsen R, Videm V, et al. Reduced Th22 cell proportion and prevention of atopic dermatitis in infants following maternal probiotic supplementation. *Clin Exp Allergy.* 2017 Aug;47(8):1014-21. DOI: 10.1111/cea.12930. Epub 2017 Apr 21.
36. Ivakhnenko ES, Nian'kovskii SL. Effect of probiotics on the dynamics of gastrointestinal symptoms of food allergy to cow's milk protein in infants. *Georgian Med News.* 2013 Jun;(219):46-52.
37. Marlow G, Han DY, Wickens K, Stanley T, Crane J, Mitchell EA, 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 May;26(3):262-71. DOI: 10.1111/pai.12371
38. Kim HK, Rutten NB, Besseling-van der Vaart I, Niers LE, Choi YH, Rijkers GT, et al. Probiotic supplementation influences faecal short chain fatty acids in infants at high risk for eczema. *Benef Microbes.* 2015;6(6):783-90. DOI: 10.3920/BM2015.0056. Epub 2015 Nov 13.
39. Громова ОА, Ребров ВГ. Витамины, макро- и микроэлементы. Обучающие программы РСЦ института микроэлементов ЮНЕСКО. М.: Гэотар-Медиа, 2008. / Gromova OA, Rebrov VG. Vitaminy, makro- i mikroelementy. Obuchayushchie programmy RSTs instituta mikroelementov YUNESKO. Moscow: "Geotar-Media" Publ., 2008. (In Russian).
40. Obata T, Nagakura T, Masaki T, Maekawa K, Yamashita K. Eicosapentaenoic acid inhibits prostaglandin D2 generation by inhibiting cyclo-oxygenase-2 in cultured human mast cells. *Clin Exp Allergy.* 1999 Aug;29(8):1129-35.
41. Morin C, Fortin S, Rousseau E. Docosahexaenoic acid monoacylglyceride decreases endothelin-1 induced Ca(2+) sensitivity and proliferation in human pulmonary arteries. *Am J Hypertens.* 2012 Jul;25(7):756-63. DOI: 10.1038/ajh.2012.45. Epub 2012 Apr 26.
42. Panebianco C, Eddine FBN, Forlani G, Palmieri G, Tatangelo L, Villani A, et al. Probiotic *Bifidobacterium lactis*, anti-oxidant vitamin E/C and anti-inflammatory dha attenuate lung inflammation due to pm2.5 exposure in mice. *Benef Microbes.* 2019 Feb 8;10(1):69-75. DOI: 10.3920/BM2018.0060. Epub 2018 Dec 10.
43. Serhan CN. Novel eicosanoid and docosanoid mediators: resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005 Mar;8(2):115-21.
44. Oh SF, Pillai PS, Recchiuti A, Yang R, Serhan CN. Pro-resolving actions and stereoselective biosynthesis of 18S E-series resolvins in human leukocytes and murine inflammation. *J Clin Invest.* 2011 Feb;121(2):569-81. DOI: 10.1172/JCI42545. Epub 2011 Jan 4.

45. Mukherjee PK, Marcheselli VL, Serhan CN, Bazan NG. Neuroprotectin D1: a docosahexaenoic acid-derived docosatriene protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004 Jun 1;101(22):8491-6. DOI: 10.1073/pnas.0402531101. Epub 2004 May 19.
46. Pfeffer PE, Hawrylowicz CM. Vitamin D in Asthma: Mechanisms of Action and Considerations for Clinical Trials. *Chest*. 2018 May;153(5):1229-39. DOI: 10.1016/j.chest.2017.09.005. Epub 2017 Sep 18.
47. Aryan Z, Rezaei N, Camargo CA Jr. Vitamin D status, aeroallergen sensitization, and allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Int Rev Immunol*. 2017 Jan 2;36(1):41-53. DOI: 10.1080/08830185.2016.1272600. Epub 2017 Jan 19.
48. Vahdaninia M, Mackenzie H, Helps S, Dean T. Prenatal Intake of Vitamins and Allergic Outcomes in the Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 May – Jun;5(3):771-8.e5. DOI:10.1016/j.jaip.2016.09.024
49. Riverin BD, Maguire JL, Li P. Vitamin D Supplementation for Childhood Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Aug 31;10(8):e0136841. DOI: 10.1371/journal.pone.0136841. eCollection 2015.
50. Громова ОА, Торшин ИЮ, Захарова ИН, Томилова ИК, Галустян АН. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: природные источники и значение в педиатрической практике. *PMЖ*. 2017;25(11):836-42. / Gromova OA, Torshin IYu, Zaharova IN, Tomilova IK, Galustjan AN. Omega-3 polinenasyshhenye zhirnye kisloty: prirodnye istochniki i znachenie v pediatricheskoj praktike. *RMZh*. 2017;25(11):836-42. (In Russian).
51. Громова ОА, Торшин ИЮ, Захарова ИН, Малявская СИ. Роль витамина D в регуляции иммунитета, профилактике и лечении инфекционных заболеваний у детей. *Медицинский совет*. 2017;19:52-60. / Gromova OA, Torshin IYu, Zaharova IN, Maljavskaja SI. Rol' vitamina D v reguljacii immuniteta, profilaktike i lechenii infekcionnyh zabolevanij u detej. *Medicinskij sovet*. 2017;19:52-60. (In Russian).
52. Громова ОА, Торшин ИЮ, Тетруашвили НК, Сидельникова ВМ. Нутрициальный подход к профилактике избыточной массы тела новорожденных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010;9(5):55-63. / Gromova OA, Torshin IYu, Tetrushvili NK, Sidel'nikova VM. Nutricional'nyj podhod k profilaktike izbytochnoj massy tela novorozhennyh. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2010;9(5):55-63. (In Russian).

Информация о соавторах:

Торшин Иван Юрьевич, кандидат химических наук, старший научный сотрудник Института фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН
Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42
Телефон: (499) 135-2489
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Тетруашвили Нана Картлосовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 2-м акушерским отделением патологии беременности Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова
Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4
Телефон: (495) 438-1183
E-mail: n_tetrushvili@oparina4.ru

Серов Владимир Николаевич, академик РАМН, Заслуженный деятель науки РФ, Президент Российского общества акушеров-гинекологов, главный научный сотрудник Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И.Кулакова
Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4
Телефон: (495) 438-7287
E-mail: v_serov@oparina4.ru

Information about co-authors:

Ivan Yu. Torshin, PhD in Chemistry, senior research fellow at the Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences
Address: 42 Vavilov str., Moscow, 119333, Russian Federation
Phone: (499) 135-2489
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Nana K. Tetrushvili, MD, PhD, DSc, professor, head of the 2nd obstetric department of pathology of pregnancy, V.I.Kulakov Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology
Address: 4 Ac. Oparin str., Moscow, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 438-1183
E-mail: n_tetrushvili@oparina4.ru

Vladimir N. Serov, academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Merited Scholar of the Russian Federation, President of the Russian Society of Obstetricians-Gynaecologists, chief research fellow at the V.I.Kulakov Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology
Address: 4 Ac. Oparin str., Moscow, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 438-7287
E-mail: v_serov@oparina4.ru