

С.Е. Украинцев¹, Е.А. Корниенко², Л.И. Кафарская³, М.И. Дубровская³

МИКРОБЫ ВНУТРИ НАС: СЛУЧАЙНЫЕ ПОПУТЧИКИ ИЛИ УСЛОВИЕ НАШЕГО ВЫЖИВАНИЯ? ИЛИ ЗАЧЕМ НУЖНЫ ПРОБИОТИКИ В ДЕТСКИХ МОЛОЧНЫХ СМЕСЯХ

¹ООО «Нестле Россия», г. Москва, ²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, ³ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, РФ



В обзоре литературы описаны эволюционные аспекты формирования взаимоотношений между микроорганизмами и организмом человека. Обсуждается становление симбиотных взаимоотношений, результатом которого стало формирование холобионта. Отдельная часть посвящена описанию положительных свойств бактерий штамма *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, влияющих на здоровье человека, в том числе и в части эффективного предупреждения и коррекции функциональных расстройств пищеварения у детей раннего возраста.

Ключевые слова: микроорганизмы, эволюция, человек, симбиоз, *L. reuteri* DSM 17938, дети первого года жизни.

Цит.: С.Е. Украинцев, Е.А. Корниенко, Л.И. Кафарская, М.И. Дубровская. Микробы внутри нас: случайные попутчики или условие нашего выживания? Или зачем нужны пробиотики в детских молочных смесях. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (6): 163–171.

S.E. Ukraintsev¹, E.A. Kornienko², L.I. Kafarskaya³, M.I. Dubrovskaya³

MICROBES INSIDE OUR BODIES: CASUAL COMPANIONS, OR PREREQUISITE FOR OUR SURVIVAL? OR WHY PROBIOTICS ARE NEEDED IN INFANT FORMULAE

¹«Nestle Rossiya» LLC, Moscow, ²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, ³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

This literature review describes evolutionary aspects of the formation of relationships between microorganisms and the human body. The formation of symbiotic relationships, which resulted in the formation of a holobiont, is discussed. Separate chapter of the article is dedicated to describing positive effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 strain for human health, including effective prevention and treatment of functional gastrointestinal disorders in infants.

Keywords: microorganisms, evolution, human, symbiosis, *L. reuteri* DSM 17938, infants.

Quote: S.E. Ukraintsev, E.A. Kornienko, L.I. Kafarskaya, M.I. Dubrovskaya. Microbes inside our bodies: casual companions, or prerequisite for our survival? Or why probiotics are needed in infant formulae. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2020; 99 (6): 163–171.

Эволюция млекопитающих на нашей планете в сравнении со сроками зарождения жизни на Земле занимает очень короткий промежуток

времени, а эволюция человека как вида в этих временных масштабах выглядит как один миг. Первые млекопитающие появились на Земле

Контактная информация:

Украинцев Сергей Евгеньевич – медицинский директор ООО «Нестле Россия»
Адрес: Россия, 115054, г. Москва, Павелецкая площадь, 2, стр. 1
Тел.: (917) 502-31-95,
E-mail: sergey.ukraintsev@ru.nestle.com
Статья поступила 18.09.20,
принята к печати 24.11.20.

Contact information:

Ukraintsev Sergey Eugenievich – Medical Affairs Director, «Nestle Rossiya» LLC
Address: Russia, 115054, Moscow, Paveletskaya square, 2, building 1
Phone: (917) 502-31-95,
E-mail: sergey.ukraintsev@ru.nestle.com
Received on Sep. 18, 2020,
submitted for publication on Nov. 24, 2020.

примерно 220 млн лет назад, а первые представители рода *Homo* – всего около 2 млн лет назад. К моменту появления первых млекопитающих наша Земля была давно и успешно заселена одноклеточными микроорганизмами, которые уже около 3 млрд лет назад дали начало существованию первых бактерий. За это время внутри мира одноклеточных складывались интересные взаимоотношения, иногда с удивительными результатами. Например, известные как «энергетические фабрики» клеток митохондрии когда-то были самостоятельными микроорганизмами. Пожертвовав независимостью (возможно, недобровольно), они стали частью других клеток, известных нам как эукариоты [1]. В итоге миллионов лет совместной (не параллельной) эволюции млекопитающих и микроорганизмов сформировалось новое понятие холобионта, как своеобразного суперорганизма, объединяющего в себе макроорганизм и населяющие его микроорганизмы [2]. Продолжающиеся исследования в этой области выявили микробные популяции, населяющие части организма человека, ранее считавшиеся стерильными, – описана микробиота мочевых путей [3], дыхательных путей [4], плаценты [5]. Предполагается даже возможность наличия бактерий в ЦНС как части нормальной физиологии головного мозга [6].

В настоящее время все клеточные формы жизни на основании сравнительного анализа последовательности их 16S рНК и других фундаментальных различий (аппараты трансляции и транскрипции, организация генетического материала и др.) разделены на 3 домена (самых верхних уровня группировки организмов в системе): *Bacteria*, *Archaea* и *Eukaria*. Информация, относящаяся к таксономии микробов, необходима для возможности понимания и объективной оценки результатов современных исследований кишечной микробиоты (КМ), в которых часто приводятся данные в соответствии с современной классификацией микроорганизмов.

Домен *Bacteria* наиболее изучен и представлен в микробиоте взрослого человека 6 основными типами микроорганизмов: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* и *Fusobacteria*, которые включают в себя более 600 различных родов. Доминирующими представителями КМ человека являются бактерии типов *Bacteroidetes* и *Firmicutes* (суммарно до 90%), преимущественно трудно культивируемые и некультивируемые облигатные анаэробы. Около 30% от общей численности бактерий, населяющих толстую кишку ребенка старше 3 лет и здорового взрослого человека, принадлежат к порядку *Bacteroidales* типа *Bacteroidetes*. К основным представителям кишечных *Bacteroidetes* относятся бактерии родов *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Odoribacter*, *Barnesiella* и *Alistipes* [7]. Некоторые представители порядка *Bacteroidales*, такие как *Bacteroides* и *Prevotella*, способны ферментировать неперевариваемые человеком полисахариды (крахмал, целлюлозу, ксиланы и пектины) –

основные компоненты пищевых волокон растительного происхождения.

Тип *Firmicutes* представлен 4 классами микроорганизмов: *Clostridia*, *Bacilli*, *Erysipelotrichia* и *Negativicutes*. В европейской популяции наиболее часто встречающимися и многочисленными представителями *Firmicutes* являются бактерии родов *Faecalibacterium prausnitzii*, *Blautia*, *Dorea*, *Roseburia* и *Coprococcus* [8]. Эта группа бактерий обладает способностью продуцировать масляную кислоту, обеспечивающую широкий спектр биологических эффектов. В небольшом количестве, не превышающем 1–2% от общего содержания бактерий, в КМ взрослых людей составляют бактерии типов *Actinobacteria* и *Proteobacteria*. Важнейшим и хорошо изученным представителем типа *Actinobacteria* является род *Bifidobacterium*, у человека идентифицировано 9 видов бифидобактерий.

Тип *Proteobacteria* представлен гетерогенной группой грамотрицательных бактерий. Бактерии типа *Proteobacteria* составляют около 1% от общего состава микробиоты. Энтеробактерии в пределах *Gammaproteobacteria* наиболее распространены, к ним относятся представители семейства *Enterobacteriaceae*.

Небольшую часть КМ составляют типы *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia*. Тип *Verrucomicrobia* у человека представлен одним родом *Akkermansia muciniphila*, который регулирует барьерную функцию, колонизирует муциновый слой, вызывает деградацию муцина [9].

Домен *Archaea* (преимущественно метаногенные микроорганизмы типа *Metanobrevibacterium smithii*) представлен анаэробами, встречающимися в большом количестве в окружающей среде, в том числе у 96% здоровых взрослых [10]. Археи сочетают свойства бактерий (клеточный полиморфизм) и эукариот (сходные молекулярные механизмы репликация ДНК). Представленность доменов *Archaea* и *Eukarya* (дрожжеподобные грибы рода *Candida*) не превышает 1% всего микробного сообщества кишечника человека.

В состав КМ входит и виром человека, включающий в себя вирусы, инфицирующие эукариотические клетки (эукариотический виром), бактериофаги, инфицирующие бактерии (бактериальный виром), вирусы, способные инфицировать археи (археальный виром), а также генетические элементы, полученные из вирусов, интегрированных в хромосому хозяина и способные изменять экспрессию генов хозяина (профаги, эндогенные ретровирусы). Бактериофаги регулируют бактериальный микробиом посредством горизонтального переноса генов, вызывая гибель конкурентных микроорганизмов, что позволяет бактериям, содержащим профаг, занять определенную нишу [11].

Связь между характером КМ, генотипом и фенотипом хозяина привлекает все больше внимания, поскольку развитие современных методов исследования (геномных, транскриптомных,

протеомных и метаболических) позволяет идентифицировать и изучить все больше и больше разных микробов [12]. В ходе этих исследований, проведенных у детей, показано, что состав КМ у каждого ребенка отличается своеобразием, при этом значительные индивидуальные различия проявляются уже с первого дня после рождения [13]. Примечательно, что индивидуальные различия состава КМ более выражены у детей на грудном вскармливании, что объясняется особенностями микробного состава и олигосахаридов материнского молока [14]. Количество микробов в толстой кишке ребенка с возрастом увеличивается, возрастают их богатство и разнообразие. Примерно к 3 годам КМ ребенка становится в большей степени похожа на микробиоту матери, но окончательно микробиоценоз, свойственный взрослому человеку, устанавливается только в подростковом возрасте [15].

Несмотря на успешное «одомашнивание» некоторых микроорганизмов человеком (для производства хлеба, вина, пива, кисломолочных продуктов), в течение длительного периода времени в истории человечества микробы рассматривали прежде всего с точки зрения их потенциальной опасности для человека, что неудивительно, учитывая исторические свидетельства об эпидемиях и пандемиях, иногда уносивших жизни значительной части целых континентов [16]. Предвзятое отношение к микробам существовало даже в отношении микроорганизмов, населявших организм человека: так, И.И. Мечников считал микробиоту толстой кишки одной из причин преждевременного старения и смерти человека. В своем труде «Этюды о природе человека» он, в частности, писал: «Когда я высказал, что главное препятствие к прохождению «нормального» цикла жизни является со стороны врагов, поселившихся в ненужных нам толстых кишках, то мысль эта встретила в компетентных кругах самое отрицательное отношение... Пришлось отчасти самому, отчасти с помощью сотрудников проделать целый ряд новых опытов, чтобы прийти к определенному результату. Последний оказался настолько ясен, что теперь уже должно говорить не о гипотезе о вреде кишечных бактерий и о их роли в преждевременной старости, а об учении, по которому в нашем столь раннем увядании особенно важное значение имеют ядовитые вещества, выделяемые бактериями, свившими себе прочное гнездо в той части нашего кишечного канала, которая должна была быть полезной нашим животным предкам, но от которой нам приходится лишь страдать» [17].

Борьба с патогенными бактериями вышла на новый уровень с момента открытия в 1907 г. первого антимикробного препарата сальварсана [18], а в дальнейшем в 1928 г. – пенициллина [19]. Создавалось впечатление о полной и безоговорочной капитуляции патогенных микроорганизмов перед постоянно расширяющимся арсеналом антибактериальных препаратов: с 1935 по 1962 гг. было синтезировано 12 новых классов

антибиотиков [20]. Однако бактерии оказались наделены способностью достаточно быстро вырабатывать самые разные механизмы устойчивости, позволяющие им не реагировать на антибактериальные препараты, знаменуя тем самым начало эры распространения антибактериальной резистентности [21]. Появление первых сообщений о смертельных исходах от инфекционных заболеваний, возбудители которых (называемые иногда «супермикробами») обладали устойчивостью ко всем известным антибактериальным препаратам, привело к пониманию того, что микроорганизмы способны быстро и чрезвычайно эффективно адаптироваться к методам борьбы с ними [22]. Патогенные микроорганизмы «научились» также обходить некоторые звенья иммунологической защиты организма человека: так, например, для *Staphylococcus aureus* описана способность разрушать экстрацеллюлярные микробные ловушки нейтрофилов, превращая их в дезоксиаденозин, что затем приводит к гибели самого нейтрофила за счет активации каспазы-3 [23]. Другие бактерии способны изменять метаболизм некоторых незаменимых аминокислот, необходимых для эффективной работы Т-эффекторных клеток, перенаправляя их на альтернативные пути метаболизма. Такая способность описана, например, для *Clostridium difficile*, которая, синтезируя индоламин-2,3-диоксигеназу, «переводит» таким образом триптофан на кинурениновый путь метаболизма, делая его менее доступным для использования Т-эффекторными клетками [24].

Удивительно, но даже учитывая наличие многочисленных механизмов, благодаря которым бактерии научились противостоять методам борьбы с ними, смерть инфицированного ими организма в большинстве случаев не является конечной целью патогенов. Доказательством этого служат экспериментальные работы, в которых продемонстрирована способность некоторых патогенных бактерий уменьшать выраженность воспаления, что увеличивает шансы на выживание инфицированного ими организма, и, следовательно, на более длительное время распространения возбудителя во внешней среде. *Salmonella typhimurium* – известный патоген, частый возбудитель острых кишечных инфекций (ОКИ). Одно из постоянных проявлений любого инфекционного процесса, в том числе сальмонеллеза, – увеличение концентрации в крови провоспалительных цитокинов как одного из звеньев иммунологической защиты. Один из таких цитокинов, интерлейкин-1 бета (IL-1 β), обладает способностью блокировать центр голода, приводя к развитию анорексии. Значительное снижение потребления пищи во время эпизода ОКИ приводит к утяжелению течения заболевания, а также к уменьшению формирования каловых масс, что потенциально ограничивает возможность распространения сальмонеллы во внешней среде за счет укорочения длительности заболевания, уменьшения частоты и объема дефекаций. В арсенале *Salmonella typhimurium* есть

сигнальный регуляторный протеин SirP (класс убиквитин лигаз), обладающий способностью уменьшать активацию инфламмасом, уменьшая таким образом выброс $IL-1\beta$, что ведет к уменьшению выраженности анорексии, увеличению потребления пищи и шансов на распространение сальмонелл во внешней среде с каловыми массами. Подтверждением этой гипотезы послужило экспериментальное исследование на грызунах: инфицирование животных генетически модифицированным штаммом *Salmonella typhimurium*, лишенным способности продуцировать SirP, приводило к утяжелению течения инфекции, более быстрой и значимой потере массы тела и увеличению летальности, в сравнении с группой животных, инфицированных диким штаммом *Salmonella typhimurium* без генетических модификаций: заболевание у них протекало легче, а выживаемость была значимо выше [25].

Взаимоотношения между микро- и макроорганизмами в процессе совместной эволюции не ограничивались лишь инфекционными заболеваниями последних: во многих случаях взаимовыгодное сосуществование, или симбиоз, стало их итогом. Среди таких примеров есть микробы, с которыми человечество в настоящее время проводит последовательную борьбу, однако положительные ее итоги не всегда очевидны. Один из самых интересных случаев в этом контексте – *Helicobacter pylori* (НР). Предполагается, что этот микроорганизм является спутником человека и его предков на протяжении последних нескольких десятков тысяч лет. Такой длительный срок совместного сосуществования предполагает, что НР стал симбионтом человека в результате позитивного эволюционного отбора. К положительным эффектам НР относятся, по мнению некоторых исследователей, его способность снижать риск ОКИ, участвовать в поддержании энергетического гомеостаза путем регулирующего влияния на уровни лептина и грелина. Кроме того, НР способен также уменьшать частоту формирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и связанных с ней осложнений, включая аденокарциному пищевода. Однако положительные свойства этого микроорганизма, по мнению ученых, имеют свою цену – определенные штаммы НР способны индуцировать в слизистой оболочке желудка воспалительный процесс, формирование язв и увеличение риска развития некоторых форм рака желудка. Тотальная эрадикация НР с помощью разработанных многокомпонентных схем терапии приводит к постепенному исчезновению этого микроорганизма в некоторых популяциях, что сопровождается снижением риска развития язвенной болезни желудка и рака желудка, но может быть одной из причин увеличения распространенности ГЭРБ и аденокарциномы пищевода [26]. В настоящее время значительно углубилось понимание патогенеза хеликобактериоза и стали понятными многие новые тонкие механизмы взаимодействия НР и организма человека на современном этапе развития цивилизации, когда условия жизни

и питания претерпели значительные изменения. Хроническое течение НР-ассоциированной инфекции обусловлено иммуносупрессивным влиянием этого микроба. Изучение показателей местного и общего иммунного статуса у пациентов с НР-инфекцией показало, что у большинства больных имели место различные нарушения: снижение IgA, Т-лимфоцитов, в особенности Т-хелперов (Тх), а также соотношения Тх/Тс (Т-супрессоры), снижение выработки лизоцима, комплемента и фагоцитарной активности нейтрофилов [27, 28]. НР способен нарушать ответ антиген-специфических CD4+CD25+ регуляторных клеток, с чем связывают более высокую степень поражения слизистой оболочки желудка. Токсин VacA, свойственный всем штаммам НР, ингибирует активацию Т-лимфоцитов через механизмы, зависящие от образования специфических анионных каналов, блокирующих транслокацию фактора транскрипции NFAT в ядро клетки, которая обеспечивает сигнальную активацию CD4+ и CD8+ клеток. VacA ингибирует также внутриклеточную передачу сигнала через МКК3/6 и p38. Все эти данные указывают на способность VacA нарушать иммунный ответ на инфекцию, позволяя возбудителю длительно персистировать и колонизировать желудок, обуславливая хроническое течение заболевания [29]. После инфицирования НР микробиоценоз желудка человека претерпевает существенные изменения: этот микроб становится абсолютно доминирующим, подавляя представителей других классов, в норме обитающих в желудке [30]. Со временем воспаление и прогрессирующая атрофия, инициированные НР, могут приводить к снижению желудочной секреции, в том числе снижению синтеза грелина в желудке, что иногда расценивается как положительный эффект, способствующий снижению веса. Однако снижение грелина сопровождается нарушением моторики желудка, появлением симптомов желудочной диспепсии и патологическим рефлюксом. Изменение среды внутри желудка, инициированного НР, при прогрессировании атрофии может приводить к самоэлиминации микроба, но измененная под его влиянием окружающая микробиота с доминированием протеобактерий меняет метаболический спектр (в частности, усиливая продукцию нитритов), тем самым усугубляя канцерогенное действие [31]. Таким образом, канцерогенез реализуется не только самим НР, но и окружающей измененной под его влиянием микробиотой. Почти 30-летний опыт применения мощных схем антибиотикотерапии с целью эрадикации НР позволил снизить, с одной стороны, частоту рака желудка и язвенной болезни, а с другой – способствовал изменению спектра заболеваний и формированию антибиотикорезистентности. Поэтому сейчас расширяется число сторонников более мягкого воздействия на НР – с помощью пробиотиков, что позволит не просто устранить патоген любой ценой, а способствовать целостной коррекции биоценоза и иммунного ответа.

Непрекращающаяся борьба с микробами, широкое применение антисептиков и бесконтрольное назначение антибактериальных препаратов приводят к постепенному исчезновению из человеческой популяции микроорганизмов, длительное время являвшихся нашими «старыми друзьями» – симбионтами. В результате на современном этапе своего развития человечество уже столкнулось с эпидемией хронических неинфекционных заболеваний, включая иммуноопосредованные [32]. Бактериальная эволюция и изменчивость, обусловленная передачей генов от одного микроба другому, могут осуществляться и вирусами-бактериофагами (профагами), которые обнаружены в структуре примерно половины микробов [33]. Профаги встраиваются в геном микроба и могут менять его свойства, в частности усиливать его вирулентность или антибиотикорезистентность. В этой связи особую актуальность приобретает концепция применения пробиотиков как реальная возможность хотя бы на время вернуть в организм человека «старых друзей», позволив им оказать позитивное влияние на здоровье организма. Учитывая, что желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека содержит самое большое количество микроорганизмов, а становление кишечного микробиома начинается с рождения, применение пробиотиков с доказанной эффективностью и установленным профилем безопасности в питании детей раннего возраста выглядит вполне обоснованным.

Грудное молоко (ГМ), которое предоставляет ребенку не только набор нутриентов, но и многочисленные компоненты, прямо влияющие на формирование и становление основ здоровья в будущей жизни, активно помогает и оптимальному становлению КМ младенца. В ГМ входят сложные олигосахариды, содержащиеся в своем составе фукозу, сиаловую кислоту, N-ацетилглюкозамин. За счет особенностей своего строения эти сложные молекулы (в отличие от галактоолигосахаридов – ГОС) обладают многочисленными положительными эффектами, включая способность селективно поддерживать рост бифидобактерий, благодаря способности последних экспрессировать целый ряд ферментов, необходимых для эффективной утилизации сложных олигосахаридов ГМ [34]. Олигосахариды ГМ оказывают селективное пребиотическое действие, стимулируя рост определенных микроорганизмов, прежде всего – *Bifidobacteria* и *Bacteroidetes*, но подавляют рост патогенов, в том числе представителей рода *Enterobacteriaceae* [35]. Высокое содержание лактозы и присутствие сиалированных и фукозилированных олигосахаридов в ГМ создают базис для дальнейшего формирования здорового биоценоза.

Хорошо известно, что ГМ содержит значимое количество бактерий: по некоторым данным, их количество в ГМ здоровых женщин может достигать 10^6 КОЕ в 1 мл, а состав может включать в себя представителей более чем 1000 видов

[36]. Характер вскармливания влияет на раннее постнатальное развитие микробиоты ЖКТ, что подтверждается наблюдаемым сходством между микробным составом молозива и мекония у детей, которых кормили грудью с первого часа после рождения [37]. Идентичная бактериальная ДНК (*Streptococcus thermophilus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Bifidobacterium longum*) была обнаружена в ГМ матери и образцах кала ребенка. Это сходство было достоверно выше с молоком своей матери и кожей вокруг ее ареол, по сравнению с другими матерями. Идентичная ДНК *Bifidobacterium longum* была обнаружена в кале ребенка, материнской крови, кале матери и ее ГМ [38]. Это подтверждает существование обсуждаемого в научной литературе вертикального пути передачи микробов через ГМ в кишечник ребенка (энтеро-маммарная ось).

Lactobacillus reuteri

Среди представителей микробиоты ГМ есть бактерии, достойные особого внимания, поскольку они являются самыми настоящими «старыми друзьями» человека. К ним относится *Lactobacillus reuteri* – один из видов лактобацилл, история успешной адаптации которого к совместному сосуществованию с разными видами позвоночных, в том числе и человека, насчитывает миллионы лет [39]. Свообразным подтверждением того, что *L. reuteri* является естественным симбионтом человека, стало ее выделение из ГМ здоровой кормящей женщины в 80-е годы прошлого века. И в настоящее время *L. reuteri* выделяется из ГМ в среднем у 15% кормящих женщин, при этом существуют различия между странами: по некоторым данным, в Японии и Швеции этот показатель составляет около 50%, в то время как в индустриальных центрах Южной Африки и Израиля *L. reuteri* выделяется из ГМ значительно реже [40]. В норме *L. reuteri* выделяется (и при отсутствии дополнительной саплементации) и из кала здоровых младенцев, причем для многих штаммов *L. reuteri* установлена устойчивость к агрессивным средам желудка и двенадцатиперстной кишки, что служит дополнительным доказательством эволюционной адаптации этого вида лактобацилл к жизни в организме человека [41]. Учитывая длительное время симбиотических отношений *L. reuteri* и человека, можно предположить наличие положительных эффектов, которыми обладает эта бактерия. Следует особо отметить, что один из штаммов – *L. reuteri* DSM 17938 – обладает статусом GRAS (Generally Recognized As Safe – признанные безопасными), полностью отвечая всем современным требованиям, предъявляемым к пробиотикам:

- пробиотический штамм должен быть идентифицирован с использованием «золотого стандарта» – секвенирования генов *16 pPHK*, а также фенотипическими методами;

- штамм не должен обладать патогенными свойствами и переносимыми генами резистентности к антибиотикам, не должен быть чувствительным к антибиотикам;

– штамм должен обладать способностью выживать в кишечнике, толерантностью к кислоте, желчи и временно колонизировать кишечник человека;

– пробиотический штамм должен производить антимикробные субстанции (лантибиотики, бактериоцины) и обладать антагонистической активностью в отношении патогенных микроорганизмов;

– стабильность штамма при хранении, а также его эффективность должны быть подтверждены клиническими испытаниями.

Для этого штамма в современной научной литературе накопился целый массив данных, описывающих положительное влияние *L. reuteri* DSM 17938 на организм человека.

1. Барьерная функция эпителиоцитов ЖКТ и *L. reuteri*

В нескольких экспериментах была продемонстрирована способность *L. reuteri* существенно улучшать состоятельность эпителиального барьера кишечника в условиях воспаления, в том числе благодаря способности увеличивать концентрацию специфических протеинов, ответственных за обеспечение тесных контактов между эпителиоцитами [42, 43].

2. Антимикробная активность *L. reuteri*

L. reuteri продуцирует несколько антимикробных веществ, способных ингибировать рост условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) и патогенов. К таким веществам, помимо молочной кислоты, относятся роутерин и роутерициклин, спектр антимикробной активности которых включает в себя *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* Описана также способность *L. reuteri* ингибировать ротавирусы и некоторые виды *Candida* [44–47]. Согласно нашим данным монотерапия *L. reuteri* DSMZ17648 продолжительностью 28 дней в 50% случаев приводила к эрадикации НР у детей, а увеличение продолжительности монотерапии до 56 дней увеличило процент эрадикации до 60% [48]. Реутерин является водорастворимым веществом, эффективным при различных уровнях pH, устойчивым к действию протеолитических и липолитических ферментов. Подавляя присутствие патогенной флоры, реутерин не действует на комменсальные бактерии, сохраняя оптимальный баланс КМ [49].

3. Позитивная модуляция *L. reuteri* состава КМ

Важным положительным эффектом *L. reuteri* является доказанное в клиническом исследовании улучшение состава КМ у младенцев, рожденных путем кесарева сечения, после назначения им *L. reuteri* DSM 17938. После назначения этим детям смеси с пробиотиком *L. reuteri* DSM 17938 – с 2 недель жизни до 4 месяцев – состав их КМ стал схож с таковым у детей, родившихся в результате естественных родов [50]. Данные о позитивном влиянии *L. reuteri* DSM 17938 на состав КМ подтверждены и в других исследованиях: в работе итальянских коллег [51] было показано значительное уменьшение относительного содержания в составе КМ

у младенцев энтеробактерий и энтерококков при одновременном увеличении относительно содержания грамположительных бактерий. В исследовании российских ученых с использованием культурального метода оценки микробного пейзажа кала после курса лечения *L. reuteri* DSM 17938 наблюдалось снижение всех видов УПМ: *Citrobacter freundii*, *Klebsiella oxytoca* и *Staphylococcus aureus*, достоверно снизилось количество *Klebsiella pneumoniae* ($p < 0,05$). При анализе данных ПЦР кала также выявлено достоверное снижение количества *Klebsiella pneumoniae* ($p < 0,05$). Помимо этого, отмечена тенденция к повышению количества лактобактерий, снижению количества *Enterococcus spp.* и *Clostridium difficile*. Клиническими критериями эффективности терапии пробиотиком *L. reuteri*, как в каплях, так и в составе смеси НАН Комфорт, были снижение частоты и ритма младенческих кишечных колик (МКК), младенческих срыгиваний, снижение частоты и более густая консистенция стула, уменьшение частоты стула зеленого цвета и/или с примесью слизи, снижение выраженности вздутия живота, уменьшение частоты эпизодов и интенсивности газообразования. Уровень кальпротектина в кале снизился у 20% детей [52].

4. Иммуномодулирующие эффекты *L. reuteri*

L. reuteri обладает способностью индуцировать пролиферацию Т-регуляторных клеток, являющихся одним из основных звеньев формирования иммунологической толерантности и уменьшения избыточности воспалительного ответа [53].

В недавнем клиническом исследовании была в очередной раз подтверждена не только клиническая эффективность *L. reuteri* DSM 17938 в купировании МКК (оцененном по уменьшению времени плача), но и установлены иммунологические механизмы действия этого пробиотика, один из которых – увеличение числа Т-регуляторных клеток в кишечнике у детей на фоне его применения [54].

5. Взаимодействие *L. reuteri* с энтеральной нервной системой, влияние на моторную функцию кишечника

Некоторые штаммы пробиотиков способны модулировать активность нейронов энтеральной нервной системы путем взаимодействия с энтероцитами, иммунными образованиями в кишечнике, а также благодаря способности продуцировать вещества со свойствами нейромедиаторов. Такая способность продемонстрирована в ходе экспериментов для *L. reuteri* – как на уровне тонкой кишки, так и в отношении моторики толстой кишки. Одним из установленных (но наверняка не единственным) механизмов такого действия *L. reuteri* является модуляция активности постгиперполяризационных нейронов [55]. Можно предположить, что *L. reuteri* оказывает регулирующее влияние на моторную функцию различных отделов ЖКТ [56]. Такое предположение подтверждается данными клинических исследований, демонстрирующих эффектив-

ность *L. reuteri* в коррекции функциональных срыгиваний у детей первого года жизни за счет увеличения скорости эвакуации содержимого из желудка, причем эта эффективность продемонстрирована как для *L. reuteri* DSM 17938 в виде отдельного ингредиента [57], так и в составе антирефлюксной смеси NAN® антирефлюкс (Nestle, Германия) [58]. Опубликованы также результаты клинических исследований, подтверждающих эффективность *L. reuteri* DSM 17938 в коррекции функциональных запоров как у грудных детей [59], так и у взрослых [60].

6. Болевая чувствительность и влияние на нее *L. reuteri*

КМ является одним из ключевых регуляторов висцеральной чувствительности, в том числе боли, обладая способностью модулировать ее интенсивность. Разные микроорганизмы обеспечивают эту модуляцию посредством различных механизмов, включающих продукцию нейротрансмиттеров (серотонин, ГАМК, норэпинефрин и др.) и короткоцепочечных жирных кислот (сигнальных молекул в коммуникативной системе КМ–мозг), а также иммунные, нейроэндокринные и другие механизмы [61]. В исследованиях на модели лабораторных животных была продемонстрирована способность *L. reuteri* снижать интенсивность висцеральной боли [62]. Существуют также данные экспериментальных исследований, свидетельствующих о способности *L. reuteri* DSM 17938 снижать висцеральную гиперчувствительность путем ингибирования активности специфических каналов ванилоидных рецепторов 1-го типа [63]. В клинических исследованиях эти данные подтверждаются снижением болевых ощущений у детей в возрасте 6–16 лет с синдромом функциональной абдоминальной боли на фоне приема *L. reuteri* DSM 17938 [67], а у детей первых месяцев жизни – не только клиническими исследованиями, но и результатами метаанализа, демонстрирующими уменьшение времени плача у детей с МКК при назначении им данного пробиотика [64–67].

7. Улучшение толерантности к лактозе при назначении *L. reuteri*

Снижение лактазной активности у детей первых месяцев жизни может быть как результатом структурной незрелости тонкой кишки, так и воспаления и атрофии. В исследовании причин МКК лактазная недостаточность (ЛН) на основании результатов водородного дыхательного теста была установлена у 1/3 детей [68]. Прием *L. reuteri* DSM 17938 достоверно снижал как базальный уровень водорода в выдыхаемом воздухе, так и нагрузочный – через 30 и 60 мин ($p < 0,05$) после приема лактозы. В недавнем исследовании, проведенном у взрослых пациентов с ЛН, также подтвержден положительный клинический эффект *L. reuteri*, что объясняется увеличением числа *Bifidobacteriae* и *Lactobacillus* в кишечнике, которые способны с помощью присущего им фермента β-галактозидазы улучшать переваривание лактозы [69].

Принимая во внимание многочисленные положительные эффекты, которые наш «старый друг» *L. reuteri* оказывает на функции ЖКТ, становится понятной его высокая эффективность в отношении не только коррекции функциональных срыгиваний, запоров и МКК, но и в профилактике младенческих коликов [70]. Это особенно важно в свете последних данных о том, что МКК могут формировать целый комплекс серьезных негативных последствий для здоровья в более старшем возрасте (функциональные абдоминальные боли, мигрень, когнитивные и поведенческие нарушения) [71–73], а также заключения экспертов COCHRANE о неэффективности медикаментозных препаратов (симетикон, дицикломин, симетропиум) и фитопрепаратов в коррекции МКК [74]. По данным Gutiérrez-Castrellón и соавт. [75], применение *L. reuteri* является в настоящее время наиболее эффективным средством коррекции симптомов МКК в сравнении со всеми остальными широко применяющимися методиками. Необходимо особо отметить, что эффективность этого пробиотика в предупреждении и коррекции МКК была продемонстрирована и у детей на искусственном вскармливании, получавших *L. reuteri* в составе смесей Nestogen® (Nestle, Швейцария) [76] и NAN® тройной компорт (Nestle, Германия) [77].

Заключение

Совместная эволюция человека и микробов, продолжающаяся и сегодня, привела к формированию холобионта, в котором выстраиваются уникальные взаимоотношения между микроорганизмами и организмом человека. В этом тандеме микроорганизмы получили среду для жизни, а организм человека – целый комплекс преимуществ, связанных со свойствами определенных бактерий. Пример *L. reuteri* убедительно демонстрирует не только возможность, но и реальное существование такого симбиоза. В этой связи концепция пробиотиков получает очередное подтверждение и новое звучание, однако неизменными остаются основополагающие принципы применения живых бактерий-пробиотиков у детей: доказанный профиль безопасности, понимание цели назначения того или иного штамма и наличие клинических доказательств его эффективности. При соблюдении этих простых правил использование пробиотиков становится реальной возможностью безопасного и эффективного использования некоторых микроорганизмов – «старых друзей» человека, помогающих становлению и сохранению его здоровья на протяжении длительного времени.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Нестле Россия».

Конфликт интересов: Украинцев С.Е. является сотрудником ООО «Нестле Россия». Остальные авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors contribution: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: the article was published with the financial support from Nestle Russia LLC.

Competing interests: *Ukrainsev S.E.* is an employee of Nestle Russia LLC. The rest of the authors declared no competing interests.

Publisher's Note: *Pediatrics LLC* remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Ukrainsev S.E.  0000-0001-6540-9630

Kornienko E.A.  0000-0003-2743-1460

Kafarskaya L.I.  0000-0002-5488-5786

Dubrovskaya M.I.  0000-0002-3487-2451

Литература

1. Gray MW, Burger G, Lang BF. The origin and early evolution of mitochondria. *Genome Biol.* 2001; 2: 1018.1.
2. Postler TS, Ghosh S. Understanding the holobiont: how microbial metabolites affect human health and shape the immune system. *Cell Metabolism.* 2017 Jul. 5; 26: 110–130.
3. Brubaker L, Wolfe AJ. The new world of the urinary microbiota in women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2015 Nov; 213 (5): 644–649.
4. Man WH, de Steenhuijsen Piers WAA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nature Reviews Microbiology.* 2017; 15: 259–270.
5. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Science Translational Medicine.* 2014 May 21; 6 (237): 237–265.
6. Servick K. Do gut bacteria make a second home in our brains? <https://www.sciencemag.org/news/2018/11/do-gut-bacteria-make-second-home-our-brains#>
7. Kulagina EV, Efimov BA, Maximov PY, Kafarskaia LI, Chaplin AV, Shkoporov AN. Species Composition of Bacteroidales Order Bacteria in the Feces of Healthy People of Various Ages. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2012; 76 (1): 12169–12171.
8. Jalanka-Tuovinen J, Salonen A, Nikkila J, Immonen O, Kekkonen R, et al. Intestinal microbiota in healthy adults: temporal analysis reveals individual and common core and relation to intestinal symptoms. *PLoS One.* 2011; 6: 1–13.
9. Collado MC, Derrien M, Isolauri E, de Vos WM, Salminen S. Intestinal Integrity and Akkermansia muciniphila, a Mucin-Degrading Member of the Intestinal Microbiota Present in Infants, Adults, and the Elderly. *Applied and Environmental Microbiology.* 2007 Dec; 73 (23): 7767–7770.
10. Gaci N, Borrel G, Tottey W, William O'Toole P, Brugère J-F. Archaea and the human gut: New beginning of an old story. *World J. Gastroenterol.* 2014 Nov 21; 20 (43): 16062–16078.
11. Navarro F, Muniesa M. Phages in the Human Body. *Front. Microbiol.* 2017 Apr; 8: 1–7.
12. Lee SA, Lim JY, Kim BS, Cho SJ, Kim NY, Kim OB, Kim Y. Comparison of the gut microbiota profile in breast-fed and formula-fed Korean infants using pyrosequencing. *Nutr. Res. Pract.* 2015; 9: 242–248.
13. Arboleya S, Binetti A, Salazar N, Fernandez N, Sobs G, Hernandez-Barranco A, et al. Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2012; 79: 763–772.
14. Timmerman HM, Rutten NBMM, Boekhorst J, Saulnier DM, Kortman GAM, Contractor N, et al. Intestinal colonisation patterns in breastfed and formula-fed infants during the first 12 weeks of life reveal sequential microbiota signatures. *Sci. Rep.* 2017; 7: 1–10
15. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, Yang S, Rollie A, et al. Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr.* 2017; 171: 647.
16. Green MH. Taking «Pandemic» Seriously: Making the Black Death Global. *The Medieval Globe.* 2014; 1 (1): Article 4.
17. Мечников И.И. Этюды о природе человека. М.: ЭКМО, 1904, 1907 (Великие ученые): 18.
18. Bosch F, Rosich L. The contributions of Paul Ehrlich to pharmacology: a tribute on the occasion of the centenary of his Nobel Prize. *Pharmacology.* 2008 Oct; 82 (3): 171–179.
19. Tan SY, Tatsumura Y. Alexander Fleming (1881–1955): discovery of penicillin. *Singapore Medical Journal.* 2015; 56 (7): 366–367.
20. Conly J, Johnston BL. Where are all the new antibiotics? The new antibiotic paradox. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology.* 2005; 16 (3): 159–160.
21. Ferri M, Ranucci E, Romagnoli P, Giaccone V. Antimicrobial resistance: a global emerging threat to public health systems. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 2017; 57 (13): 2857–2876.
22. Khan ID, Rajmohan KS, Jindal AK, Gupta RM, Khan S, Shukla M, et al. Panresistant superbugs: are we at the edge of a «microbial holocaust». *International Journal of Medicine and Medical Research.* 2017; 3 (2): 39–44.
23. Thamavongsa V, Missiakas D, Schneewind O. *Staphylococcus aureus* degrades neutrophil extracellular traps to promote immune cell death. *Science.* 2013 Nov 15; 342 (6160): 863–866.
24. Ren W, Rajendran R, Zhao Y, Tan B, Wu G, Bazer FW, et al. Amino acids as mediators of metabolic cross talk between host and pathogen. *Front. Immunol.* 2018; 9: 319.
25. Rao S, Palaferri Schieber MP, O'Connor CP, Leblanc M, Michel D, Ayres JS. Pathogen-Mediated Inhibition of Anorexia Promotes Host Survival and Transmission. *Cell.* 2017 Jan 26; 168: 503–516.
26. Peek RM Jr, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat. Rev. Cancer.* 2022; 2: 28–37.
27. Chmiela M, Kupcinskas J. Review: Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2019; 29 (1): e12638.
28. Lamarque D, Peek RM. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2003; 8 (Suppl. 1): 21–30.
29. Boncristiano M, Paccani SR, Barone S, Ulivieri S, Patrussi L, Liver D, et al. The *Helicobacter pylori* vaculating toxin inhibits T-cell activation by two independent mechanisms. *J. Exp. Med.* 2003; 198: 1887–1897.
30. Maldonado-Contreras A, Goldfarb KC, Godoy-Vitorino F, Karaoz U, Kontreras M, Blaser MJ, et al. Structure of the human gastric bacterial community in relation to *Helicobacter pylori* status. *ISME J.* 2011; 5: 574–579.
31. Martin M, Solnick JV. The gastric microbial community, *Helicobacter pylori* colonization, and disease. *Gut Microbe.* 2014; 5: 345–350.
32. Rook GAW. A Darwinian view of the hygiene or «Old Friends» hypothesis. *Microbe (Washington, D.C.)* 2012; 7 (4): 173–180.
33. Vale FF, Nunes A, Oleastro M, Gomes JP, Sampaio DA, Roshia R, et al. Genomic structure and insertion sites of *Helicobacter pylori* prophages from various geographical origins. *Sci. Rep.* 2017; 7: 42471.
34. Sela DA, Chapman J, Adeuya A, Kim JH, Chen F, Whitehead TR, et al. The genome sequence of *Bifidobacterium longum* subsp. infantis reveals adaptations for milk utilization within the infant microbiome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008; 105: 18964–18969.
35. Walsh C, Lane JA, van Sinderen D, Hickey RM. Human milk oligosaccharides: shaping the infant gut microbiota and supporting health. *Journal of Functional Foods.* 2020; 72: 104074.
36. Zimmermann P, Cutris N. Breast milk microbiota: A review of the factors that influence composition. *Journal of Infection.* 2020; 81: 17–47.
37. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci. Rep. Sep.* 2016; 6: 23129.
38. Perez PF, Dore J, Leclerc M, Levenez F, Benyacoub J, Serrant P, et al. Bacterial Imprinting of the Neonatal Immune System: Lessons from Maternal Cells? *Pediatrics.* 2007; 119: e724–e732.
39. Frese SA, Bensonsn AK, Tannock GW, Loach DM, Kim J, Zhang V, et al. The evolution of host specialization in the vertebrate gut symbiont *Lactobacillus reuteri*. *PLoS Genet.* 2011; 7 (2): e1001314. doi: 10.1371/journal.pgen.1001314
40. Sinkiewicz G, Ljunggren L. Occurrence of *Lactobacillus reuteri* in human breast milk. *Microbial Ecology in Health and Disease.* 2008; 20: 12126.

41. Singh TP, Kaur G, Malik RK, Schillinger U, Guigas C, Kapila S. Characterization of intestinal *Lactobacillus reuteri* strains as potential probiotics. *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2012 Mar; 4 (1): 47–58.
42. Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. *Front. Immunol.* 2017; 8: 598.
43. Wang Z, Wang L, Chen Z, Ma X, Yang X, Zhang J, et al. In vitro evaluation of swine-derived *Lactobacillus reuteri*: probiotic properties and effects on intestinal porcine epithelial cells challenged with enterotoxigenic *Escherichia coli* K88. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2016; 26: 1018–1025.
44. Greifova G, Majekova H, Greif G, Body P, Greifova M, Dubnickova M. Analysis of antimicrobial and immunomodulatory substances produced by heterofermentative *Lactobacillus reuteri*. *Folia Microbiol.* 2017; 62: 515–524.
45. Genis S, Sanchez-Chardi A, Bach A, Fabregas F, Aris A. A combination of lactic acid bacteria regulates *Escherichia coli* infection and inflammation of the bovine endometrium. *J. Dairy Sci.* 2017; 100: 479–492.
46. Shornikova AV, Casas IA, Isolauri E, Mykkanen H, Vesikari T. *Lactobacillus reuteri* as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1997; 24: 399–404.
47. Jorgensen MR, Kragelund C, Jensen PO, Keller MK, Tuetman S. Probiotic *Lactobacillus reuteri* has antifungal effects on oral *Candida* species in vitro. *J. Oral Microbiol.* 2017; 9: 1274582.
48. Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Микробиота желудка и возможности пробиотиков в эрадикации *H. pylori*. *Фарматека.* 2017; 13: 24–30.
49. Spinler JK, Tavelchotipatr M, Rognerud CL, Ou CN, Tumwasorn S, Versalovic J, et al. Human-derived probiotic *Lactobacillus reuteri* demonstrate antimicrobial activities targeting diverse enteric bacterial pathogens. *Anaerobe.* 2008; 14: 166–171.
50. Garcia Rodenas CL, Lepage M, Ngom-Bru C, Fotiou A, Papagaroufalos K, Berger B. Effect of formula containing *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 on fecal microbiota of infants born by cesarean-section. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016; 63: 681–687.
51. Savino F, Fornasero S, Ceratto S, De Marco A, Mandras N, Roana J. Probiotics and gut health in infants: a preliminary case-control observational study about early treatment with *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *Clin. Chim. Acta* 2015; 451 (Pt A): 82–87.
52. Корниенко Е.А., Кубалова С.С. Роль лактазной недостаточности и кишечной микрофлоры в развитии функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей первого полугодия жизни. *Вопросы современной педиатрии.* 2013; 12 (4): 159–165.
53. He B, Hoang TK, Wang T, Ferris M, Taylor CM, Tian X, et al. Resetting microbiota by *Lactobacillus reuteri* inhibits T reg deficiency-induced autoimmunity via adenosine A2A receptors. *J. Exp. Med.* 2017; 214: 107–123.
54. Savino F, Garro 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. Pediatr.* 2018; 192: 171–177.
55. Wang B, Mao Y, Diorio C, Wang L, Huizinga J, Bienestock J, Kunze W. *Lactobacillus reuteri* ingestion and IKCa channel blockade have similar effects on rat colon motility and myenteric neurons. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 22: 98–e33.
56. Ma X, Mao Y-K, Wang B, Huizinga JD, Bienestock J, Kunze W. *Lactobacillus reuteri* ingestion prevents hyperexcitability of colonic DRG neurons induced by noxious stimuli. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2009; 296: G868–875.
57. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Biceglia M, Flamino A, Cavallo L, Francavilla R. *Lactobacillus reuteri* accelerates gastric emptying and improves regurgitation in infants. *Eur. J. Clin. Invest.* 2011; 41 (4): 417–422.
58. Indrio F, Riezzo G, Giordano P, Ficarella M, Miola MP, Martini S, et al. Effect of a partially hydrolysed whey infant formula supplemented with starch and *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 on regurgitation and gastric motility. *Nutrients.* 2017; 9: 1181. doi: 10.3390
59. Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M, Miele E, Greco L, Staiano A. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J. Pediatr.* 2010; 157: 598–602.
60. Ojetti V, Ianiro G, Tortora A, D'Angelo G, Di Rienzo TA, Bibbo S, et al. Effect of *Lactobacillus reuteri* supplementation in adults with chronic functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2014 Dec; 23 (4): 387–391.
61. O'Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. The gut microbiota as a key regulator of visceral pain. *PAIN.* 2017; 158: S19–S28.
62. Kamiya T, Wang L, Forsythe P, Goettsche G, Mao Y, Wang Y, et al. Inhibitory effects of *Lactobacillus reuteri* on visceral pain induced by colorectal distension in Sprague Dawley rats. *Gut.* 2006; 55: 191–196.
63. Perez-Burgos A, Wang L, McVey Neufeld KA, Mao Y-K, Ahmadzair M, Janssen LJ, et al. The TRPV1 channel in rodents is a major target for antinociceptive effect of the probiotic *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J. Physiol.* 2015; 593 (17): 3943–3957.
64. Romano C, Ferrau V, Cavataio F, Iacono G, Spina M, Lionetti E, et al. *Lactobacillus reuteri* in children with functional abdominal pain (FAP). *Journal of Paediatrics and Child Health.* 2014; 50: E68–E71.
65. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, Calabrese R, Oggero R, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 2010; 126: e526.
66. Szajewska H, Gyrzczuk E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Pediatr.* 2013; 162: 257–262.
67. Sung V, D'Amico F, Cabana MD, Chau K, Koren G, Savino F, et al. *Lactobacillus reuteri* to treat infant colic: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2018; 141 (1): e20171811.
68. Корниенко Е.А., Кубалова С.С. Роль лактазной недостаточности и кишечной микрофлоры в развитии функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей первого полугодия жизни. *Вопросы современной педиатрии.* 2013; 12 (4): 159–165.
69. Oak SJ, Jha R. The effects of probiotics in lactose intolerance. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2019; 59 (11): 1675–1681. doi: 10.1080/10408398.2018.1425977.
70. Savino F, Ceratto S, Poggi E, Catorio ME, Cordero di Montezemolo L, Giannattasio A. Preventive effects of oral probiotic on infantile colic: a prospective, randomised, blinded, controlled trial using *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *Beneficial Microbes.* 2015; 6 (3): 245–251.
71. Zhang D, Zhang Y, Sang Y, Zheng Y, Liu X. The relationship between infant colic and migraine as well as tension-type headache: a meta-analysis. *Pain Research and Management.* 2019; 7: 1–7.
72. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, Cavallo L, Francavilla R. Infantile colic, regurgitation, and constipation: an early traumatic insult in the development of functional gastrointestinal disorders in children? *Eur. J. Pediatr.* 2015 Jun; 174 (6): 841–842.
73. Stein MT, Wender EH, Carey WB. Beyond infant colic. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2001 Apr; 22 (2) (Suppl.): S1–10.
74. Biagioli E, Tarasco V, Lingua C, Moja L, Savino F. Pain-relieving agents for infantile colic. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016; 9: CD009999.
75. 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.
76. Корниенко Е.А., Козырева Л.С., Нетребенко О.К. Микробный метаболизм и кишечное воспаление у детей первого полугодия жизни в зависимости от вида вскармливания. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2016; 95 (6): 19–26.
77. Красавина Н.А., Кабанова Н.К., Перминова О.А., Дембовская Л.В., Мухихина А.Ю., Славонова Н.П., Шарипова С.В. Возможности диетологической коррекции сочетанных форм функциональных расстройств пищеварения у детей первого года жизни: результаты клинической апробации нового продукта в открытом сравнительном проспективном исследовании. *Вопросы детской диетологии.* 2017; 15 (6): 18–24.