

Пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSM 17938: что известно о нем сегодня?

И.Н. Захарова^{✉1}, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: kafedra25@yandex.ru

И.В. Бережная¹, e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

А.Е. Кучина¹, e-mail: kafedra25@yandex.ru

О.В. Дедикова^{1,2}, e-mail: olga.dedikova@deltaswiss.eu

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Представительство АО «Дельта Медикел Промоушнз АГ» в РФ; 123001, Москва, Трехпрудный пер., д. 4, стр. 1

Резюме

Обзор посвящен анализу данных об эффектах *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, получивших подтверждение в клинических исследованиях. Благодаря своей антимикробной активности *L. reuteri* способны ингибировать колонизацию патогенными микроорганизмами и восстанавливать состав комменсальной микробиоты кишечника. Другое исследование показало положительный защитный эффект микробиоты кишечника при приеме *L. reuteri* одновременно с антибиотиками. Кроме того, *L. reuteri* поддерживает функционирование иммунной системы организма человека. Например, некоторые штаммы *L. reuteri* могут снижать выработку провоспалительных цитокинов, одновременно стимулируя развитие и пролиферацию регуляторных Т-лимфоцитов. Добавление в пищу *L. reuteri* может быть привлекательным с точки зрения предотвращения развития воспалительных заболеваний кишечника. Результаты недавнего метаанализа подтвердили эффективность *L. reuteri* в терапии младенческих коликов. Дальнейшие исследования направлены на поиск доказательств эффективности применения *L. reuteri* у детей, находящихся на искусственном вскармливании, с младенческими коликами и у детей, рожденных путем кесарева сечения.

Ключевые слова: лактобацилла ройтери, дети, пробиотик, младенческие колики, микробиота, иммунная система, воспалительные заболевания, КЖК, кесарево сечение

Для цитирования: Захарова И.Н., Бережная И.В., Кучина А.Е., Дедикова О.В. Пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSM 17938: что известно о нем сегодня? *Медицинский совет*. 2019;(17):236-242. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-236-242.

Конфликт интересов: Дедикова О.В. является сотрудником компании, которая поддерживает данный материал.

Probiotic *Lactobacillus reuteri* DSM 17938: what is known about it today?

Irina N. Zakharova^{✉1}, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: kafedra25@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya¹, e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Anastasiya E. Kuchina¹, e-mail: kafedra25@yandex.ru

Ol'ga V. Dedikova^{1,2}, e-mail: olga.dedikova@deltaswiss.eu

¹ Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education; b. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Representative Office of Delta Medical Promotion AG in Russia; b.1, 4, Tryokhpрудny Lane, Moscow, 123001, Russia

Abstract

The review is devoted to the analysis of data on the effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, confirmed in clinical trials. Thanks to their antimicrobial activity, *L. reuteri* is able to inhibit colonization by pathogenic microorganisms and restore the composition of compensatory intestinal microbiota. Another study showed a positive protective effect of intestinal microbiota when administered *L. reuteri* simultaneously with antibiotics. In addition, *L. reuteri* supports the immune system of the human body. For example, some strains of *L. reuteri* may reduce the production of pro-inflammatory cytokines while stimulating the development and proliferation of regulatory T-lymphocytes. Adding *L. reuteri* to the diet may be attractive in terms of preventing the development of inflammatory bowel disease.

The results of a recent meta-analysis confirmed the efficacy of *L. reuteri* in the treatment of infantile colic. Further research is aimed at finding evidence of the efficacy of *L. reuteri* use in children who are artificially fed, with infant colic and in children born by caesarean section.

Keywords: *Lactobacillus reuteri*, children, probiotic, infant colic, microbiota, immune system, inflammatory diseases, SCFA, Caesarean section

For citation: Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Kuchina A.E., Dedikova O.V. Probiotic *Lactobacillus reuteri* DSM 17938: what is known about it today? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):236-242. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-236-242.

Conflict of interest: O.V. Dedikova is an employee of the Company who supports this material.

ВВЕДЕНИЕ

Активное изучение влияния пробиотиков на организм человека в последние годы показывает, что среди бактерий одного рода и вида разные штаммы обладают разными свойствами, что и обеспечивает так называемую штаммоспецифичность. Всемирная гастроэнтерологическая организация определяет пробиотик типом, видом, подвигом (если применимо) и буквенно-цифровым обозначением специфического штамма [1]. Так, род *Lactobacillus* состоит примерно из 150 видов, обладающих большим разнообразием фенотипических, биохимических и физиологических свойств. Выделенный из разных источников (человек, растения или продукты питания) вид лактобацилл имеет несколько штаммов, из которых наиболее изучены *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri* DSM 17938, *L. casei* Shirota и *L. plantarum* 299v. Штамм *L. reuteri* DSM 17938 все больше привлекает внимание экспертов в связи с разнонаправленностью действия на организм человека.

Известно, что способность пробиотика взаимодействовать с организмом хозяина определяет его эффективность. Это взаимодействие можно назвать «способом действия» пробиотика [1].

ЧТО ЖЕ ЯВЛЯЕТСЯ ВАЖНЫМ ДЛЯ «ПРАВИЛЬНОГО» ПРОБИОТИКА?

Колонизация является необходимым условием взаимодействия пробиотика с организмом человека. В естественных условиях *L. reuteri* ATCC 55730 колонизирует широкий спектр позвоночных, включая свиней, грызунов и птиц. Долгосрочная эволюция штамма позволила ему колонизировать не только все отделы ЖКТ человека, но даже и грудное молоко кормящей женщины [2–5]. *L. reuteri* DSM 17938 впервые был идентифицирован в 1990 г., когда доктор Иван Касас выделил его из грудного молока женщины, проживающей в Андах. Это открытие привело к пониманию того, что в грудном молоке есть не только иммуноглобулины, биоактивные белки, олигосахариды, но и пробиотическая составляющая. На сегодняшний день штамм *L. reuteri* DSM 17938 обнаруживается примерно у 10–15% лактирующих женщин [6].

- **Рисунок.** Доктор Иван Касас выделил *L. reuteri* DSM 17938 из грудного молока женщины, проживающей в Андах [6]
- **Figure.** Dr. Ivan Kasas identified *L. reuteri* DSM 17938 from the breast milk of a woman living in the Andes [6]



Если природа обогатила грудное молоко бактериями, значит, они необходимы младенцу. Но сохраняется ли жизнеспособность и метаболическая активность после прохождения кислой среды желудка?

Одно из важнейших свойств, характеризующих пробиотик, – это возможность преодоления агрессивной среды верхних отделов ЖКТ (кислой среды желудка и желчных кислот в двенадцатиперстной кишке). Выработка уреазы является защитным механизмом, позволяющим преодолеть кислый барьер желудка и колонизировать нижележащие отделы ЖКТ, оказывая протективное действие [7, 8]. Следует принять во внимание, что колонизация сопровождается адгезией бактерий к эпителию кишечника с подавлением роста патогенных бактерий путем образования конкурентных биопленок [9]. Основной характеристикой биопленок является образование внеклеточного полисахаридного матрикса, который обеспечивает метаболическое взаимодействие микробов и защищает от воздействия антибиотиков и ферментов [10].

Экспертами показано, что *L. reuteri* DSM 17938 обладает не только высокой адгезивностью, но и способностью образовывать биопленки на слизистой кишечника. Еще один из возможных механизмов адгезии – это связывание поверхностных молекул бактерий со слоем слизи. Среди штаммов *L. reuteri* наибольшее разнообразие слизесвязывающих (MUB) и MUB-подобных белков кодируется *Lactobacillus*-специфическими кластерами генов (адгезинами) [11–13]. В исследованиях показано, что разнообразие MUBs среди штаммов *L. reuteri* и различия в численности MUB на клеточной поверхности значительно коррелируют с их способностью связывать слизь [14]. Например, для штамма *L. reuteri* RC-14 показана способность проникать в зрелую биопленку, образованную кишечной палочкой, и становиться ее частью [15]. Возможности биопленок постоянно изучаются. В одной из работ показана возможность использовать доставку биопленок *L. reuteri* с помощью микросферы из декстраномера. То есть не одиночные бактерии, а именно биопленки *L. reuteri* имеют большее сродство с энтероцитами и обладают более выраженным терапевтическим эффектом [16].

Доказано, что *L. reuteri* оказывает антимикробное, иммуномодулирующее, противовоспалительное действие, что позволяет расширить спектр терапевтического использования. Антимикробный и иммуномодулирующий эффекты разных штаммов *L. reuteri* связаны с продукцией ими разных эффекторных молекул (метаболитов), что является основой пробиотического потенциала *L. reuteri*.

Какие физиологические возможности скрыты в *L. reuteri*, почему природа обогатила ими грудное молоко?

Продукция эффекторных молекул

L. reuteri DSM 17938 продуцирует различные типы эффекторных молекул:

- реутерин, обладающий противомикробными, противовирусными и противогрибковыми свойствами [17, 18];

- гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) – нейромедиатор, влияющий на моторику кишечника, а также на тревожность и депрессию [19];
- молочную и уксусную кислоты, обладающие антимикробной активностью и снижающие pH [20];
- короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), влияющие на моторику кишечника.

L. reuteri является пробиотическим видом [21], некоторые штаммы которого продуцируют реутерин [22]. Например, *L. reuteri RC-14* не обладает способностью к продукции реутерина, а штамм *DSM 17938* продуцирует эти молекулы [18]. Очень мало пробиотиков продуцируют ГАМК, например, *L. reuteri* и *LGG*. *L. reuteri* – один из немногих пробиотиков, который продуцирует и уксусную кислоту [20]. Продукция молочной кислоты и других КЖК является общей чертой многих лактобацилл.

Реутерин и его биологическое значение для организма

Реутерин представляет собой смесь различных форм 3-гидроксипропиональдегида (3-НРА), которые обладают сильным антимикробным действием. Научные исследования показали, что немногие микроорганизмы, среди которых *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, пробиотик *L. reuteri* и даже грибы, способны естественным путем биоконверсии глицерина продуцировать 3-НРА [23]. Так, 3-НРА была выделена из мангрового эндофитного морского гриба *Diaporthe phaseolorum*, который был получен из ветвей *Laguncularia racemosa*. Исследование показало, что эта органическая кислота, продуцируемая эндофитными морскими грибами, проявляла антибактериальную активность в отношении *Staphylococcus aureus* и *Salmonella typhi* [24]. Значимой особенностью *L. reuteri* является возможность метаболизировать глицерин с образованием 3-НРА способом, превышающим требования биоэнергетики [25]. Активное превращение 3-НРА в акролеин и цитотоксический электрофил объясняет антимикробную активность реутерина [26]. Акролеин является важным соединением в активности реутерина: чем больше его синтезируется, тем выше способность реутерина конъюгировать гетероциклические амины и выше антимикробная активность [26]. Наиболее выражено противомикробное действие реутерина на грамположительные бактерии. Сами же *Lactobacillus* устойчивы к реутерину, а наиболее устойчивы штаммы *L. reuteri* [27].

Реутерин является интересным и уникальным противомикробным продуктом жизнедеятельности *L. reuteri*, но не единственным. Помимо реутерина *L. reuteri* продуцирует молочную и уксусную кислоты, этанол и реутерициклин, интенсивность синтеза которых зависит от конкретного штамма [28–30]. Одним из активных продуктов метаболизма бактериями глицерина является 3-гидроксипропионовая кислота (3-НР). 3-НР является уникальной молекулой для использования в качестве скрепляющего компонента для полимерных покрытий, металлических смазок и антистатиков для текстиля [31]. Кроме того, 3-НР является пред-

шественницей нескольких ключевых химических соединений, таких как 1,3-пропандиол (C₃H₈O₂), акриловая кислота (C₃H₄O₂), метилакрилат (C₄H₆O₂), акрил-амид (C₃H₅NO), этил 3-НР (C₅H₁₀O₃), малоновая кислота (C₃H₄O₄), пропиолактон (C₃H₄O₂) и акрилонитрил (C₃H₃N), что делает ее высокореактивной и пригодной для производства полимерных материалов путем химического синтеза [32]. 3-НР представляет собой трехуглеродную нехиральную органическую молекулу, которая является изомером молочной кислоты (2-НР) и содержит две функциональные группы (карбоксил и β-гидроксил).

Высокая активность *L. reuteri* в отношении метаболизма глицерина сегодня активно изучается в биохимической промышленности, т. к. получение 3-НР в этом случае не является токсичным. Метаболический путь биосинтеза 3-НР из глицерина посредством метаболизма *L. reuteri* состоит из двух стадий: первая, ферментативная, реакция, в которой глицерин превращается в 3-гидроксипропиональдегид (3-НРА – реутерин) с помощью коэнзим В₁₂-зависимой глицеролдегидратазы (GDH) [33, 34]; и вторая, когда 3-НРА окисляется в 3-НР посредством трехстадийной реакции.

При проведении сравнения трех разных штаммов *L. reuteri* (DSM 20016, DSM 17938 и ATCC 53608) более выраженным метаболизмом 3-НР из глицерина обладает штамм DSM 17938. При оценке выживаемости и активности метаболизма также данный штамм оказался наиболее перспективным для использования в препарате [29].

Исследования последних 2–3 лет показали, что метаболиты *L. reuteri* обладают противомикробным действием на *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi*, *E. coli*, *Clostridium difficile* и *H. pylori* [35–37]. Значительное количество исследований было проведено для определения противовирусного и/или противогрибкового воздействия *L. reuteri*. Исследования показали, что *L. reuteri*, обладая высоким уровнем продукции реутерина (и его метаболитов), оказывает противовирусное действие на пневмовирусы, циркуровирусы, ротавирусы, вирусы Коксаки и папилломавирусы [38, 39, 40] и подавляет рост грибов рода *Candida*.

Гистамин

Гистамин (имидазол-2-этиламин) – это биогенный амин, который является нейромедиатором аллергических реакций немедленного типа. В условиях нормального гомеостаза гистамин находится в связанном состоянии внутри тучных клеток и базофилов и участвует в проведении нервного импульса. С одной стороны, гистамин как медиатор метаболического стресса оказывает спастическое действие на гладкие мышцы (включая мышцы бронхов), расширяя капилляры, что ведет к гипотонии и увеличению проницаемости капилляров. С другой стороны, гистамин возбуждает гистаминовые H₂-рецепторы, что приводит к уменьшению синтеза фактора некроза опухоли (TNF) и уменьшению боли и воспаления.

Некоторые штаммы *L. reuteri* обладают способностью превращать аминокислоту L-гистидин в биогенный аминный гистамин [41, 42]. В изучении синтеза гистамина разными штаммами *L. reuteri* использовали комменсальную бактерию человека *L. reuteri* 6475 в качестве модельного штамма. По результатам исследования показано, что гистамин, полученный из *L. reuteri* 6475, подавляет выработку фактора некроза опухоли (TNF) из стимулированных человеческих моноцитов [43]. Этот цитокиновый каскад регулируется полным кластером хромосомной гистидиндекарбоксилазы (*hdc*) и содержит *hdcA*, *hdcB* и *hdcP* [43, 44]. В модели мышинного колита, индуцированного тринитробензолсульфо кислотой (TNBS), показано, что пероральное введение *hdc* + *L. reuteri* может эффективно подавлять воспаление кишечника [45]. Кроме того, внутрибрюшинная инъекция супернатанта культуры *L. reuteri* 6475 мышам, обработанным TNBS, приводила к аналогичному ослаблению активности колита. Эти результаты убедительно указывают на участие метаболитов *L. reuteri*, в т. ч. гистамина, в противовоспалительном иммуномодулирующем действии в кишечнике [46]. Экспертами показано, что наибольшей противовоспалительной активностью с подавлением синтеза фактора некроза опухоли (TNF) обладают *L. reuteri* человеческого происхождения, однако уровень продукции гистамина зависит от штамма. Например, ген *rsiR* необходим для экспрессии кластера генов *hdc* в *L. reuteri* 6475 [47], а инактивация гена *rsiR* приводила к снижению ингибирования TNF *in vitro* и уменьшению противовоспалительной функции *in vivo*. Кроме того, как подавление TNF *in vitro*, так и противоколитический эффект *in vivo* регулируются геном *folC2* [46]. Инактивация гена *folC2* в модели привела к подавлению кластера гена *hdc* и уменьшению производства гистамина. Показано, что все штаммы способны к синтезу гистамина, в т. ч. штамм *DSM 17938*.

Витамины

Организм человека нуждается в постоянном поступлении витаминов с пищей, т. к. часть их не способен синтезировать самостоятельно. Существует 13 незаменимых витаминов, которые участвуют в регуляции ферментов, гормонов, нейромедиаторов, сигнальных молекул и в иммунном ответе [48]. Последние исследования показали, что микроорганизмы могут продуцировать витамины и провитамины как в организме человека, так и в ферментированных продуктах. Как и многие другие виды *Lactobacillus*, некоторые штаммы *L. reuteri* способны продуцировать различные типы витаминов, включая витамин B_{12} (кобаламин) и B_9 (фолат). B_{12} -зависимый кофермент участвует в синтезе реутерина, восстанавливая глицерин до 3-НРА. Наибольшей активностью продукции витамина B_{12} обладают штаммы *L. reuteri* CRL1098 и *L. reuteri* JCM1112 [50, 51]. Коферментация сахар – глицерин в среде, не содержащей витамина B_{12} , показала, что эти штаммы способны восстанавливать глицерин посредством хорошо известной

кобаламин-зависимой реакции. В моделях на животных показано, что введение *L. reuteri* CRL1098 в питание самкам мышей с дефицитом B_{12} восстанавливает дефицит у беременных самок и их потомства [52]. В дополнение к синтезу витамина B_{12} фолат также может быть синтезирован некоторыми специфическими штаммами *L. reuteri*, включая *L. reuteri* 6475 и *L. reuteri* JCM1112 [46, 53].

Гамма-аминомасляная кислота

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) – это нейротрансмиттер ЦНС, обладающий функцией торможения, индукцией гипотонии, диуретическим, расслабляющим и транквилизирующим эффектами [54, 55]. Данные эффекты ГАМК с успехом используются в терапии тревожных состояний (например, бензодиазепины) [56]. Получение ГАМК возможно не только химическим путем. Некоторые штаммы лактобацилл способны синтезировать ГАМК, например, *L. brevis*, *L. paracasei*, *L. delbrueckii*, *L. buchneri*, *L. plantarum*, *L. helveticus*, *L. reuteri*, *Streptococcus thermophilus* и *Lactococcus lactis* [57]. Особенности метаболизма лактобацилл и возможности производства ГАМК используются в производстве функционального питания, при этом не только для нормализации пищеварения, но и для стабилизации АД [58].

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКА LACTOBACILLUS REUTERI DSM 17938

Особенности жизнедеятельности *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 позволили использовать данный штамм в терапии колик у младенцев, нормализации функции ЖКТ, особенно после проведенных курсов антибиотиков, и в терапии инфекционных состояний, например, инфекции, вызванной *H. pylori*. Добавление *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 к стандартной регидратационной терапии уменьшает длительность диареи при ротавирусной инфекции у детей (таблица).

На текущий момент в отношении *L. reuteri* DSM 17938 завершено 148 клинических исследований (14 500 пациентов), из них в 67 исследованиях приняли участие дети в возрасте с рождения до 3 лет (8215 человек).

Для возможности применения штамма в качестве пробиотика недостаточно только его уникальных свойств. Для штамма *L. reuteri* DSM 17938 доказана безопасность использования во всех возрастных группах, начиная с рождения:

- *L. reuteri* DSM 17938 является естественным обитателем организма человека [21];
- штамм *L. reuteri* DSM 17938 классифицирован в соответствии с утвержденной таксономией;
- безопасность *L. reuteri* DSM 17938 подтверждена клиническими исследованиями для разных возрастных групп [59];
- не содержит токсинов и переносимых генов устойчивости к антибиотикам.

- **Таблица.** Возможности терапевтического действия *Lactobacillus reuteri* DSM 17938
- **Table.** Therapeutic possibilities of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938

<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	Эффект терапии	Ссылки
В терапии младенческих колик	Сокращение времени плача младенцев на 50% в группе, получавшей <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938, по сравнению с плацебо	Savino F., Cordisco L., Tarasco V. et al. 2010
В терапии младенческих колик	Увеличение количества штаммов <i>Lactobacillus</i> в группе <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 и снижение уровня <i>Escherichia coli</i> , <i>Clostridium difficile</i> и <i>Klebsiella</i>	Savino F., Cordisco L., Tarasco V., Calabrese R., Palumeri E., Matteuzzi D. 2009. Rhoads J.M., Fatheree N.Y., Norori J., Liu Y., Lucke J.F. et al. 2009. Savino F., Cresi F., Pautasso S., Palumeri E., Tullio V., Roana J. et al. 2004
В терапии младенческих колик	Данные метаанализа: анализ 4 исследований, в которых приняли участие 345 детей с коликами (174 получали пробиотик, 171 – плацебо). Через 21 день приема <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 время плача в группе детей, получавших пробиотик, было меньше на 50%, чем в группе плацебо	Sung V., D'Amico F., Cabana M.D., Chau K., Koren G., Savino F., Szajewska H. et al. 2018
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 и воспаление	У детей с коликами значительно повышен уровень фекального кальпротектина. Снижение уровня фекального кальпротектина у детей в группе, получавшей <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938, по сравнению с группой плацебо	Mai T., Fatheree N.Y., Gleason W., Liu Y., Rhoads J.M. 2018
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 и воспаление	Модулирование Т-клеточного ответа – снижение уровня воспаления на фоне уменьшения соотношения RORg/FOXP3 и снижения уровня фекального кальпротектина. В данном исследовании приняли участие 87 детей (60 – с коликами, 27 – группа контроля без коликов)	Savino F., Garro M., Montanari P., Galliano I., Bergallo M. 2018
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 и воспаление	Снижение уровня провоспалительных цитокинов (Т-хелперов (Th) 17 и Т-супрессоров (Treg) на мышинной модели при модулированном колите	Sefik E., Geva-Zatorsky N., Oh S., Konnikova L., Zemmour D., Manson McGuire A. et al. 2015
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 и воспаление	Штамм DSM 17938 уменьшает восприятие боли в кишечных нейронах. Уменьшается спазм стенки кишки и восстанавливается нормальная моторика (исследование на животных)	Wu R.Y., Pasyk M., Wang B., Forsythe P., Bienenstock J., Mao Y.-K., Sharma P., Stanisz A.M., Kunze W.A. 2013
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 и антибиотик-ассоциированные расстройства	Применение антибиотиков в течение 6 нед. (ампициллин, ванкомицин, неомицин трисульфат, метронидазол) у мышей привело к массивной гибели энтероцитов. Уменьшение клинически токсического влияния при приеме <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	Morgun A., Dzutsev A., Dong X., Greer R.L., Sexton D.J., Ravel J., Schuster M., Hsiao W., Matzinger P., Shulzhenko N. 2015
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 и антибиотик-ассоциированные расстройства	Уменьшение кишечных расстройств (уменьшение частоты дефекаций) после курса антибиотиков в терапии инфекции <i>H. pylori</i>	Lionetti E., Castellaneta S., Minielloet V.L., Magistà A.M. 2006.
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 и антибиотик-ассоциированные расстройства	Уменьшение гастроинтестинальных расстройств и боли в животе на фоне комплексной терапии антибиотиками и <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	Lionetti E., Castellaneta S., Minielloet V.L., Magistà A.M. 2006.
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 и антибиотик-ассоциированные расстройства	Значительное снижение антибиотик-ассоциированной диареи в группе <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 по сравнению с группой плацебо (50% в группе плацебо и 8% в группе <i>L. reuteri</i>)	Cimperman L., Best K., Bayless G., Mordarski B., Smith M. et al. 2011.
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 при острых гастроэнтеритах	Комплексное использование пробиотиков в регидратации глюкозо-солевыми растворами у детей с ротавирусной инфекцией улучшает ее течение. Данные исследования позволили ввести штамм <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 в регидратационные растворы	Szajewska H., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S., Shamir R., Vandeplass Y., Weizman Z. 2014.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интенсивное изучение лактобацилл постоянно открывает новые возможности использования разных штаммов как в саплементации функциональных продуктов питания, терапии целого спектра различных патологий, так и в промышленности. Уникальные свойства штамма

Lactobacillus reuteri DSM 17938 позволяют использовать его у детей с рождения с целью протективного эффекта и уменьшения побочных эффектов антибактериальной терапии.



Поступила / Received 23.10.2019
Отрецензирована / Review 09.11.2019
Принята в печать / Accepted 11.11.2019

- World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Celiac Disease February 2017. doi: 10.1097/MCG.0000000000000919.
- Oh P.L., Benson A.K., Peterson D.A., Patil P.B., Moriyama E.N., Roos S., Walter J. Diversification of the gut symbiont *Lactobacillus reuteri* as a result of host-driven evolution. *ISME J.* 2010;4:377–387. doi: 10.1038/ismej.2009.123.
- Walter J., Britton R.A., Roos S. Host-microbial symbiosis in the vertebrate gastrointestinal tract and the *Lactobacillus reuteri* paradigm. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011;108 (Suppl. 1):4645–4652. doi: 10.1073/pnas.1000099107.
- Valeur N., Engel P., Carbajal N., Connolly E., Ladefoged K. Colonization and immunomodulation by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the human gastrointestinal tract. *Appl Environ Microbiol.* 2004;70:1176–1181. doi: 10.1128/aem.70.2.1176-1181.2004.
- Bjorkman P. Colonization of the human gastrointestinal tract by the lactic acid bacteria *Lactobacillus reuteri*. *M.Sc. thesis, Dept. of Food Technology, University of Helsinki, Finland.* 1999. Available at: <https://www.biogaaia.com/study/colonization-of-the-human-gastrointestinal-tract-by-lactobacillus-reuteri/>.
- Sinkiewicz G., Nordstrom E.A. Occurrence of *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacilli* and bifidobacteria in human breast milk. *Pediatric Research.* 2005;58:415. doi: 10.1080/0891060080234100.
- Krumbeck J.A., Marsteller N.L., Frese S.A., Peterson D.A., Ramer-Tait A.E., Hutkins R.W., Walter J. Characterization of the ecological role of genes mediating acid resistance in *Lactobacillus reuteri* during colonization of the gastrointestinal tract. *Environ Microbiol.* 2016;18:2172–2184. doi: 10.1111/1462-2920.13108.
- Seo B. J., Mun M. R., J. RK, Kim C. J., Lee I., Chang Y. H., Park Y. H. Bile tolerant *Lactobacillus reuteri* isolated from pig feces inhibits enteric bacterial pathogens and porcine rotavirus. *Vet. Res. Commun.* 2010;34:323–333. doi: 10.1007/s1259-010-9357-6.
- Sarxelin M., Tynkynen S., Mattila-sandholm T., Vos W.M. Probiotic and other functional microbes: From markets to mechanisms. *Curr. Opin. Microbiol.* 2005;16:204–211. doi: 10.1016/j.copbio.2005.02.003.
- Lewis K. Riddle of biofilm resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001;45:999–1007. doi: 10.1128/AAC.45.4.999-1007.2001.
- Roos S., Jonsson H. A high-molecular-mass cell-surface protein from *Lactobacillus reuteri* 1063 adheres to mucus components. *Microbiology.* 2002;148(Pt. 2):433–442. doi: 10.1099/00221287-148-2-433.
- Kleerebezem M., Hols P., Bernard E., Rolain T., Zhou M., Siezen R. J., P.A. Bron. The extracellular biology of the lactobacilli. *FEMS Microbiol. Rev.* 2010;34:199–230. doi: 10.1111/j.1574-6976.2009.00208.x.
- Gunning A.P., Kavanaugh D., Thursby E., Etzold S., MacKenzie D.A., Juge N. Use of atomic force microscopy to study the multi-modular interaction of bacterial adhesins to mucins. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17:1854. doi: 10.3390/ijms17111854.
- Mackenzie D.A., Jeffers F., Parker M.L., Vibert-Vallet A., Bongaerts R.J., Roos S., Walter J., Juge N. Strain-specific diversity of mucus-binding proteins in the adhesion and aggregation properties of *Lactobacillus reuteri*. *Microbiology.* 2010;156(11):3368–3378. doi: 10.1099/mic.0.043265-0.
- Mu Q., Tavella V.J., Luo X.M. Role of *Lactobacillus reuteri* in Human Health and Diseases. *Front. Microbiol.* 2018. doi: 10.3389/fmicb.2018.00757.
- Navarro J.B., Mashburn-Warren L., Bakaletz L.O., Bailey M.T., Goodman S.D. Enhanced probiotic potential of *Lactobacillus reuteri* when delivered as a biofilm on dextranomer microspheres that contain beneficial cargo. *Front. Microbiol.* 2017;8:489. doi: 10.3389/fmicb.2017.00489.
- Dobrogosz W.J., Casas I.A., Pagano G.A., Talarico T.L., Sjoberg B-M., Karlsson M. *Lactobacillus reuteri* and the enteric microbiota. In: *The Regulatory and Protective Role of the Normal Microflora.* 1989;283–292. Eds.: Grubb R., Midtvedt T., Norin E. Macmillan LTD, London.
- Cadieux P., Wind A., Sommer P., Schaefer L., Crowley K., Britton R. A., G. Reid. Evaluation of reuterin production in urogenital probiotic *Lactobacillus reuteri* RC-14. *Appl. Environ. Microbiol.* 2008;74:4645–4649. doi: 10.1128/AEM.00139-08.
- Wu R.Y. *Lactobacillus*: A probiotic modulator of gastrointestinal motility. *Meduicator.* 2011;19:16-18.
- Casas I.A., Dobrogosz W.J. Validation of the probiotic concept: *Lactobacillus reuteri* confers broad-spectrum protection against disease in humans and animals. *Microbial Ecol Health Dis.* 2000;12(4):247–285. doi: 10.1080/08910600050216246-1.
- Reuter G. The *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* microflora of the human intestine: composition and succession. *Curr Issues Intest Microbiol.* 2001;2:43–53. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11721280>.
- Axelsson L., Chung T.C., Dobrogosz W., Lindgren S.E. Production of a broad spectrum antimicrobial substance by *Lactobacillus reuteri*. *Microb Ecol Health Dis.* 1989;2:131–136. doi: 10.3109/08910608909140210.
- Luo H., Zhou D., Liu X., Nie Z., Quiroga-Sánchez D.L., Chang Y. Production of 3-Hydroxypropionic Acid via the Propionyl-CoA Pathway Using Recombinant *Escherichia coli* Strains. *PLoS ONE.* 2016;1-13. doi: 10.1371/journal.pone.0156286.
- Sebastianes F.L.S., Cabedo N., El Aouad N., Valente A.M.M.P., Lacava P.T., Azevedo J.L., Pizzirani-Kleiner A.A., Cortes D. 3-Hydroxypropionic acid as an anti-bacterial agent from endophytic fungi *Diaporthe phaseolorum*. *Curr. Microbiol.* 2012;65:622–632. doi: 10.1007/s00284-012-0206-4.
- Stevens J. F., Maier C. S. Acrolein: sources, metabolism, and biomolecular interactions relevant to human health and disease. *Mol. Nutr. Food Res.* 2008;52:7–25. doi: 10.1002/mnfr.200700412.
- Engels C., Schwab C., Zhang J., Stevens M. J., Bieri C., Ebert M. O., McNeill K., Sturla S.J., Lacroix C. Acrolein contributes strongly to antimicrobial and heterocyclic amine transformation activities of reuterin. *Sci. Rep.* 2016;6:36246. doi: 10.1038/srep36246.
- Mishra S. K., Malik R. K., Manju G., Pandey N., Singroha G., Behare P. et al. Characterization of a reuterin-producing *Lactobacillus reuteri* BPL-36 strain isolated from human infant fecal sample. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2012;4:154–161. doi: 10.1007/s12602-012-9103-1.
- Ganzle M. G., Vogel R. F. Studies on the mode of action of reutericyclin. *Appl. Environ. Microbiol.* 2003;69:1305–1307. doi: 10.1128/AEM.69.2.1305-1307.2003.
- Burge G., Saulou-Berion C., Moussa M., Pollet B., Flourat A., Allais F. et al. Diversity of *Lactobacillus reuteri* strains in converting glycerol into 3-hydroxypropionic acid. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2015;177:923–939. doi: 10.1007/s12010-015-1787-8.
- Gopi G.R., Ganesh N., Pandiaraj S., Sowmiya B., Brajesh R.G., Ramalingam S. A study on enhanced expression of 3-hydroxypropionic acid pathway genes and impact on its production in *Lactobacillus reuteri*. *Food Technol. Biotechnol.* 2015;53:331–336. doi: 10.17113/ftb.53.03.15.3976.
- Jiang X., Meng X., Xian M. Biosynthetic pathways for 3-hydroxypropionic acid production. *Applied Microbiology and Biotechnology.* 2009;82(6):995–1003. doi: 10.1007/s00253-009-1898-7.
- Zhang D., Hillmyer M. A., Tolman W. B. A new synthetic route to poly [3-hydroxypropionic acid] (P[3-HP]): ring-opening polymerization of 3-HP macrocyclic esters. *Macromol.* 2004;37:8198–8200. doi: 10.1021/ma048092q.
- Sardari R. R., Dishisha T., Pyo S. H., Hatti-Kaul R. Improved production of 3-hydroxypropionalde-
- hyde by complex formation with bisulfite during bio-transformation of glycerol. *Biotechnol. Bioeng.* 2013;110:1243–1248. doi: 10.1002/bit.24787.
- Sardari R.R.R., Dishisha T., Pyo S.H., Hatti-Kaul R. Biotransformation of glycerol to 3-hydroxypropionaldehyde: Improved production by in situ complexation with bisulfate in a fed-batch mode and separation on anion exchanger. *J. Biotechnol.* 2013;168:534–542. doi: 10.1016/j.jbiotec.2013.09.009.
- Cherian P.T., Wu X., Yang L., Scarbrough J.S., Singh A.P., Alam Z.A. et al. Gastrointestinal localization of metronidazole by a lactobacilli-inspired tetramic acid motif improves treatment outcomes in the hamster model of *Clostridium difficile* infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015;70:3061–3069. doi: 10.1093/jac/dkv231.
- Abhisingha M., Dumnil J., Pitaksuthepong C. Selection of potential probiotic *Lactobacillus* with inhibitory activity against *Salmonella* and fecal coliform bacteria. *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 2018;10(2):218–227. doi: 10.1007/s12602-017-9304-8.
- 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. doi: 10.3168/jds.2016-11671.
- Shornikova A.V., Casas I.A., 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. doi: 10.1097/00005176-199704000-00008.
- Preidis G.A., Saulnier D.M., Blutt S.E., Mistretta T.A., Riehle, K.P., Major, A.M. et al. Host response to probiotics determined by nutritional status of rotavirus-infected neonatal mice. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012;55:299–307. doi: 10.1097/MPG.0b013e31824d2548.
- Ang L.Y., Too H.K., Tan E.L., Chow T.K., Shek P.C., Tham E. et al. Antiviral activity of *Lactobacillus reuteri* Protectis against Coxsackievirus A and Enterovirus 71 infection in human skeletal muscle and colon cell lines. *Viral. J.* 2016;13:111. doi: 10.1186/s12985-016-0567-6.
- Diaz M., Ladero V., del Rio B., Redruello B., Fernandez M., Martin M.C. et al. Biofilm-forming capacity in biogenic amine-producing bacteria isolated from dairy products. *Front. Microbiol.* 2016;7:591. doi: 10.3389/fmicb.2016.00591.
- 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. doi: 10.1007/s12223-017-0524-9.
- Thomas C. M., Hong T., van Pijkeren J. P., Hemarajata P., Trinh D.V., Hu W. et al. Histamine derived from probiotic *Lactobacillus reuteri* suppresses TNF via modulation of PKA and ERK signaling. *PLoS One.* 2012;7:31951. doi: 10.1371/journal.pone.0031951.
- Rossi F., Gardini F., Rizzotti L., La Gioia F., Tabanelli G., and Torriani S. Quantitative analysis of histidine decarboxylase gene (*hdcA*) transcription and histamine production by *Streptococcus thermophilus* PRI60 under conditions relevant to cheese making. *Appl. Environ. Microbiol.* 2011;77:2817–2822. doi: 10.1128/AEM.02531-10.
- Gao C., Major A., Rendon D., Lugo M., Jackson V., Shi Z. et al. Histamine H2 Receptor-Mediated Suppression of Intestinal Inflammation by Probiotic *Lactobacillus reuteri*. *mBio.* 2015;6:01358-15. doi: 10.1128/mBio.01358-15.
- Thomas C.M., Saulnier D.M., Spinler J.K., Hemarajata P., Gao C., Jones S.E. et al. FOLC2-mediated folate metabolism contributes to suppression of inflammation by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Microbiologyopen.* 2016;5:802–818. doi: 10.1002/mbo.371.
- Hemarajata P., Gao C., Pflughoeft K.J., Thomas C.M., Saulnier D.M., Spinler J.K. et al. *Lactobacillus reuteri*-specific immunoregulatory gene *rsr*

- modulates histamine production and immunomodulation by *Lactobacillus reuteri*. *J. Bacteriol.* 2013;195:5567–5576. doi: 10.1128/JB.00261-13.
48. Linares D.M., Gomez C., Renes E., Fresno J. M., Tornadijo M. E., Ross R.P. et al. Lactic acid bacteria and bifidobacteria with potential to design natural biofunctional health-promoting dairy foods. *Front. Microbiol.* 2017;8:846. doi: 10.3389/fmicb.2017.00846.
 49. Morita H., Toh H., Fukuda S., Horikawa H., Oshima K., Suzuki T. et al. Comparative genome analysis of *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus fermentum* reveal a genomic island for reuterin and cobalamin production. *DNA Res.* 2008;15:151–161. doi: 10.1093/dnares/dsn009.
 50. Santos F., Spinler J.K., Saulnier D.M., Molenaar D., Teusink B., de Vos W. M. et al. Functional identification in *Lactobacillus reuteri* of a PoxR-like transcription factor regulating glycerol utilization and vitamin B12 synthesis. *Microb. Cell Fact.* 2011;10:55. doi: 10.1186/1475-2859-10-55.
 51. Molina V. C., Medici M., Taranto M. P., Font de Valdez G. *Lactobacillus reuteri* CRL 1098 prevents side effects produced by a nutritional vitamin B deficiency. *J. Appl. Microbiol.* 2009;106:467–473. doi: 10.1111/j.1365-2672.2008.04014.x.
 52. Santos F., Wegkamp A., de Vos W. M., Smid E.J., Hugenholtz J. High-Level folate production in fermented foods by the B12 producer *Lactobacillus reuteri* JCM11. *Environ. Microbiol.* 2008;74:3291–3294. doi: 10.1128/AEM.02719-07.
 53. Inoue K., Shirai T., Ochiai H., Kasao M., Hayakawa K., Kimura M. et al. Blood-pressure-lowering effect of a novel fermented milk containing γ -aminobutyric acid (GABA) in mild hypertensives. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2003;57:490–495. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601555.
 54. Marques T.M., Patterson E., Wall R., O'Sullivan O., Fitzgerald G.F., Cotter P.D. et al. Influence of GABA and GABA-producing *Lactobacillus brevis* DPC 6108 on the development of diabetes in a streptozotocin rat model. *Benef. Microbes.* 2016;7:409–420. doi: 10.3920/BM2015.0154.
 55. Foster A.C., Kemp J.A. Glutamate- and GABA-based CNS therapeutics. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006;6:7–17. doi: 10.1016/j.coph.2005.11.005.
 56. Chen L., Zhao H., Zhang C., Lu Y., Zhu X., Lu Z. γ -Aminobutyric acid-rich yogurt fermented by *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* fmb5 appears to have anti-diabetic effect on streptozotocin-induced diabetic mice. *J. Func. Foods.* 2016;20:267–275. doi: 10.1016/j.jff.2015.10.030.
 57. Pouliot-Mathieu K., Gardner-Fortier C., Lemieux S., St-Gelais D., Champagne C.P., Vuilleumard J.C. Effect of cheese containing gamma-aminobutyric acid-producing lactic acid bacteria on blood pressure in men. *PharmaNutrition.* 2013;1:141–148. doi: 10.1016/j.phanu.2013.06.003.
 58. Romeo M.G., Romeo D.M., Trovato L., Oliveri S., Palermo F., Cota F., Betta P. Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by *Candida* in preterm newborns: incidence of late-onset sepsis and neurological outcome. *Journal of Perinatology.* 2011;31:63–69. doi: 10.1038/jp.2010.57.
 59. Savino F., Cordisco L., Tarasco V., Palumeri E., Calabrese R., Oggero R., Roos S., Matteuzzi D. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in Infantile Colic: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Pediatrics.* 2010;126:e526–e533. doi: https://doi.org/10.1542/peds.2010-0433.
 60. Savino F., Cordisco L., Tarasco V., Calabrese R., Palumeri E., Matteuzzi D. Molecular identification of coliform bacteria from colicky breastfed infants. *Acta Paediatr.* 2009;98:1582–8. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01419.x.
 61. Rhoads J.M., Fatheree N.Y., Norori J., Liu Y., Lucke J.F., Tyson J.E. et al. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infants with colic. *J. Pediatr.* 2009;155:823–8. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.05.012.
 62. Savino F., Cresi F., Pautasso S., Palumeri E., Tullio V., Roana J. et al. Intestinal microflora in breastfed colicky and non-colicky infants. *Acta Paediatr.* 2004;93:825–9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15244234>.
 63. Sung V., D'Amico F., Cabana M.D., Chau K., Koren G., Savino F., Szajewska H., Deshpande G., Dupont C., Indrio F., Mentula S., Partty A., Tancredi D. *Lactobacillus reuteri* to Treat Infant Colic: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2018;141(1). pii: e20171811. doi: 10.1542/peds.2017-1811.
 64. Mai T., Fatheree N.Y., Gleason W., Liu Y., Rhoads J.M. Infantile Colic: New Insights into an Old Problem. *Gastroenterology Clinics of North America.* 2018;829–844. doi: 10.1016/j.gtc.2018.07.008.
 65. 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. *The Journal of pediatrics.* 2018;192:171–177.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.062.
 66. Sefik E., Geva-Zatorsky N., Oh S., Konnikova L., Zemmour D., Manson McGuire A., et al. Individual intestinal symbionts induce a distinct population of ROR γ regulatory T cells. *Science.* 2015;352:993–7.
 67. Wu R.Y., Pasyk M., Wang B., Forsythe P., Bienenstock J., Mao Y.-K., Sharma P., Stanisz A.M., Kunze W.A. Spatiotemporal maps reveal regional differences in the effects on gut motility for *Lactobacillus reuteri* and rhamnolysin strains. *Neurogastroenterology & Motility.* 2013;25(3):205–14. doi: 10.1111/nmo.12072.
 68. Morgun A., Dzutsev A., Dong X., Greer R.L., Sexton D.J., Ravel J., Schuster M., Hsiao W., Matzinger P., Shulzhenko N. Uncovering effects of antibiotics on the host and microbiota using transkingdom gene networks. *Gut.* 2015;64(11):1732–1743. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308820.
 69. Lionetti E., Castellana S., Miniello V.L., Magistà A.M. *Lactobacillus reuteri* therapy to reduce side-effects during anti-Helicobacter pylori treatment in children: a randomised placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1461–1468. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03145.x.
 70. Cimperman L., Best K., Bayless G., Mordarski B., Smith M. et al. A Randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study of *Lactobacillus reuteri* for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in hospitalised adults. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(9):785–9. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182166a42.
 71. Szajewska H., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S., Shamir R., Vandendplas Y., Weizman Z. The use of probiotics for the management of acute gastroenteritis: a position paper by the Espghan Working Group for probiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:531–539. doi: 10.1097/MPG.0000000000000320.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Бережная Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Кучина Анастасия Евгеньевна, врач-педиатр, аспирант кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Дедикова Ольга Валерьевна, менеджер по развитию педиатрического направления представительства АО «Дельта Медикал Промоушнз АГ» в РФ; 123001, Москва, Трехпрудный пер., д. 4, стр. 1; тел.: +7(495)981-53-54, e-mail: olga.dedikova@deltaswiss.eu

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Honoured Doctor of Russia, Head of Speranskiy Chair for Paediatrics with Polyclinic Paediatrics Module, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; b. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail:kafedra25@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya, Cand. of Sci. (Med), District Children's Gastroenterologist for Northwest Administrative District of Moscow, Assistant Professor of Speranskiy Chair for Paediatrics with Polyclinic Paediatrics Module, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; b. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Anastasiya E. Kuchina, Pediatrician, postgraduate student, G.N. Speransky Chair for Paediatrics with Polyclinic Paediatrics Module, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; b. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993

Ol'ga V. Dedikova, Manager for Pediatric Development of the Representative Office of Delta Medical Promotion AG in Russia; b.1, 4, Tryokhpudny Lane, Moscow, 123001, Russia; tel.: +7(495)981-53-54, e-mail: olga.dedikova@deltaswiss.eu