

L. reuteri DSM 17938: от истории открытия штамма до появления доказательных исследований (штаммоспецифичности)

О.В. Дедикова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3335-7124>, olga.dedikova74@yandex.ru

А.Е. Кучина¹, <https://orcid.org/0000-0002-8998-264X>, kuchina_doc@mail.ru

И.В. Бережная¹, <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>, berezhnaya-irina26@yandex.ru

И.Н. Захарова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

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

² Центр семейной медицины «МЕДЭП – Регионы»; 117630, Россия, Москва, Старокалужское шоссе, д. 62

Резюме

История применения ферментированных легкоусвояемых продуктов в лечении и для продления жизни началась задолго до того, как их основу стали называть пробиотиками. Рецепты сквашивания молока разных животных, наделяющие его целебными свойствами, имеют многовековую историю. Первые описания ферментации молока для получения кисломолочных напитков и сыра задокументированы в священном писании индийцев и относятся примерно к 2000 г. до н. э. Первые же попытки объяснения секретов кислого молока начались только во второй половине XIX в. и связаны с работами выдающихся ученых того времени – Луи Пастера, Анри Тиссье, И.И. Мечникова, Стамена Григорова и др. Сегодня в привычном нам понимании пробиотики – это живые микроорганизмы, приносящие пользу хозяину при введении в адекватных количествах. Совершенно очевидно, что принадлежность пробиотического штамма к разным видам и типам бактерий определяет различный набор иммунологических и неиммунологических эффектов, а также ряд специфических, уникальных качеств. *Lactobacillus reuteri* является одним из наиболее хорошо изученных видов в отношении как эффективности, так и безопасности. Благоприятные для здоровья эффекты штаммов *L. reuteri* (DSM 17938, ATCC PTA 6475, ATCC PTA 52899) подтверждены более чем в 200 клинических исследованиях с участием порядка 18 000 чел. всех возрастов. Наиболее полно в статье описаны эффекты *L. reuteri* DSM 17938, применение которой не ограничивается хорошо знакомым средством профилактики и лечения младенческих колик.

Ключевые слова: ферментация, пробиотики, *L. reuteri* DSM 17938, младенческие колики, микробиота

Для цитирования: Дедикова О.В., Кучина А.Е., Бережная И.В., Захарова И.Н. *L. reuteri* DSM 17938: от истории открытия штамма до появления доказательных исследований (штаммоспецифичности). *Медицинский совет*. 2022;16(12):44–48. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-44-48>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

L. reuteri DSM 17938: from the history of the discovery of the strain to the emergence of evidence-based studies (strain specificity)

Olga V. Dedikova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3335-7124>, olga.dedikova74@yandex.ru

Anastasiya E. Kuchina¹, <https://orcid.org/0000-0002-8998-264X>, kuchina_doc@mail.ru

Irina V. Berezhnaya¹, <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>, berezhnaya-irina26@yandex.ru

Irina N. Zakharova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Center for Family Medicine “MEDEP – Regions”; 62, Starokaluzhskoe Shosse, Moscow, 117630, Russia

Abstract

The history of the use of fermented, easily digestible products in the treatment and for prolonging life began long before their basis was called probiotics. Recipes for fermenting milk from various animals, endowing it with healing properties, have a long history. The first descriptions of fermentation of milk for making sour milk drinks and cheese are documented in the sacred writings of Indians and date back to about 2000 B.C. The first attempts to explain the secrets of sour milk began only in the second half of the XIX century and are associated with the works of outstanding scientists of the time – Louis Pasteur, Henri Tisserand, I.I. Mechnikov, Stamen Grigorov and others. Today, in the usual sense, probiotics are living microorganisms that benefit the host when administered in adequate quantities. It is quite obvious that belonging of a probiotic strain to different species and types of bacteria determines a different set of immunological and non-immunological effects, as well as a number of specific, unique qualities. *Lactobacillus reuteri* is one of the most well-studied species with respect to both efficacy and safety. The beneficial

health effects of *L. reuteri* strains (DSM 17938, ATCC PTA 6475, ATCC PTA 52899) have been confirmed in more than 200 clinical trials with the participation of about 18,000 people of all ages. The article most fully describes the effects of *L. reuteri* DSM 17938, the use of which is not limited to the well-known means of prevention and treatment of infantile colic.

Keywords: fermentation, probiotics, *L. reuteri* DSM 17938, infant colic, microbiota

For citation: Dedikova O.V., Kuchina A.E., Berezhnaya I.V., Zakharova I.N. *L. reuteri* DSM 17938: from the history of the discovery of the strain to the emergence of evidence-based studies (strain specificity). *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(12):44–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-44-48>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

История применения ферментированных легкоусвояемых продуктов для лечения заболеваний, восстановления после болезни и продления жизни началась задолго до того, как их чудодейственную основу стали называть молочнокислыми бактериями, а позже пробиотиками. Поиск исторических сведений обратил наше внимание на занимательную работу «История пробиотиков: нерасказанная история» двух ученых из Турции – М. Ozen и E.C. Dinleyici, которые постарались прояснить историю как ферментации, так и пробиотиков, глубоко погрузившись в анализ достоверных литературных источников [1]. Первые сведения о ферментации молока для получения кисломолочных напитков и сыра задокументированы индийцами и относятся примерно к 2000 г. до н. э. Согласно анализу археологических раскопок, процессы брожения для производства пива и вина, используемые в лечебных целях, освоили куда раньше – около 7000 г. до н. э. Считается, что впервые вино было изобретено в Грузии примерно в 6000 г. до н. э., а первые специальные емкости для вина различных объемов и указания на использование смолы терпентинного дерева для сохранения вина от порчи были найдены на Среднем Востоке, в северных горах Загрос, и относятся примерно к 5500 г. до н. э. [1, 2, с. 639].

Рецепты сквашивания молока разных животных, наделяющие его целебными свойствами, имеют многовековую историю и есть, пожалуй, у всех народов мира. Пальму первенства все же отдают кочевым народам, которых считают создателями «кисломолочки». Авторы высказывают мысль о том, что успех армии Чингисхана был обусловлен постоянным употреблением кисломолочных напитков. Айраг из кобыльего молока, хоормог – из верблюжьего и простокваша тараг известны нам как традиционные молочные напитки монголов и по некоторым данным являются прародителями болгарской простокваши [3]. Сквашенное кобылье молоко кумыс, или кумыс, считается у якутов национальным достоянием с ритуальным подтекстом, напитком богатырей, имеющим более десятка разновидностей в зависимости от степени зрелости и добавок [4]. Панчагавья, или панчагава, из коровьего молока несколько тысячелетий использовалась для оздоровления человека в аюрведической медицине [5]. Пожалуй, первым литературным источником

(в привычном нам понимании), содержащим описание целебных свойств сгущенного молока с приятной кислотой, является первая и самая полная древняя энциклопедия «Естественная история», составленная Плинием Старшим в I в. н. э. [1]. Первые же попытки объяснения секретов кислого молока начались только во второй половине XIX в. и связаны с работами выдающихся ученых того времени – Луи Пастера, Анри Тиссье, Ильи Ильича Мечникова, Стамена Григорова и др.

Судьбоносная неприятность, произошедшая на одной из винокурен, связанная с получением подобия кислого молока вместо вина и заставившая владельца обратиться за помощью к Луи Пастеру, положила начало цепочке великих открытий [1]. В 1857 г. Луи Пастер впервые выделил бактерии, продуцирующие молочную кислоту. В 1889 г. его последователь Анри Тиссье описал *Bacillus bifidus communis*, которую выделил из фекалий грудничков, вскармливаемых материнским молоком, и предположил, что при замене вредных бактерий на *Bifidobacterium spp.* можно было бы предотвратить кишечное заболевание.

Нельзя не упомянуть неоценимый для науки вклад гениального И.И. Мечникова, давшего научное обоснование механизму действия молочнокислых бактерий, заключающемуся в предотвращении кишечной аутоинтоксикации, ведущей к старению организма [1, 6, 7]. Считается, что научным изысканиям И.И. Мечникова способствовала работа молодого болгарского врача Стамена Григорова, изучавшего состав болгарского йогурта и определившего в составе закваски *Lactobacillus* [1].

Нам также встретилась работа польских коллег, которые очень ревностно относятся к заслугам нашего соотечественника, доказывая, что отцом пробиотиков является Юзеф Брудзинский, описавший применение *Bacillus lactis aerogenes* при острой диарее у детей раннего возраста задолго до научных идей И.И. Мечникова [8]. Позже немецкий профессор Альфред Ниссле изолировал непатогенный штамм *Escherichia coli* из фекалий солдат – участников Первой мировой войны. Данный штамм не вызывал развития энтероколита во время тяжелой эпидемии шигеллеза. Результаты исследований, проведенных с данным штаммом, показали, что их можно применять и при других заболеваниях желудочно-кишечного тракта, а не только при инфекционных болезнях [9].

ЧТО ЖЕ ТАКОЕ ПРОБИОТИКИ?

В привычном нам понимании этот термин употребляют с 2001 г.¹ Позже Всемирная гастроэнтерологическая организация предложила определение пробиотиков: это живые микроорганизмы, приносящие пользу хозяину при введении в адекватных количествах [10]. Уникальной средой и потенциальным источником пробиотиков является кишечная микробиота. Сегодня в качестве пробиотиков нам наиболее знакомы представители *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Важным фактором взаимодействия пробиотической бактерии и организма человека является механизм действия пробиотика, а также определенные эффекты – иммунологические и неиммунологические [10].

Иммунологические эффекты:

- активируют локальные макрофаги, повышая презентацию антигена В лимфоцитам и повышая продукцию секреторного иммуноглобулина А (IgA) как местно, так и системно;
- модулируют цитокиновый профиль;
- формируют развитие толерантности к пищевым антигенам.

Неиммунологические эффекты:

- способствуют пищеварению и конкурируют за питательные вещества с патогенами;
- изменяют местный pH для создания неблагоприятной местной окружающей среды для патогенов;
- вырабатывают бактериоцины для ингибирования патогенов;
- уничтожают супероксидные радикалы;
- стимулируют эпителиальную продукцию муцина;
- усиливают кишечную барьерную функцию;
- конкурируют с патогенами за адгезию;
- модифицируют исходящие из патогенов токсины.

Совершенно очевидно, что принадлежность пробиотического штамма к разным видам и типам бактерий определяет различный набор уже перечисленных общих эффектов, механизм достижения которых может кардинально отличаться, а также ряд специфических, уникальных качеств. Именно в соответствии с заявленным действием, доказанным в десятках исследований, в том числе на человеке, принимается решение о назначении монокомпонентного пробиотика или удачно подобранного сочетания нескольких штаммов, дополняющих или усиливающих действия друг друга [6].

До получения высокого статуса пробиотика бактерии проходят долгий тернистый путь: от споров по поводу их названия и смены «родословной» до потери нескольких генов. Пожалуй, самую богатую и интересную событиями историю «успеха» имеют лактобактерии, среди которых известны штаммы, без которых на сегодняшний день, кажется, невозможно справиться с младенческими коликами или избежать антибиотик-ассоциированной диареи.

Одним из таких представителей является *L. reuteri* DSM 17938. Изначально род *L. reuteri* был ошибочно отне-

сен к *Lactobacillus fermentum*, но в 1960-е гг. Герхард Рейтер, в честь которого этот вид в итоге был назван, реклассифицировал его как *L. fermentum* биотипа II [11]. Были обнаружены значительные различия между биотипом II и другими биотипами *L. fermentum*, вплоть до того, что в 1980 г. он был идентифицирован как отдельный вид, и была предложена формальная идентификация вида *L. reuteri*. В тот же период было обнаружено, что *L. reuteri* продуцирует реутерин, который был идентифицирован как продукт глицеринового брожения, связанного с образованием β-гидроксипропионовой кислоты и триметилленгликоля [12]. Реутерин обладает антимикробной активностью против широкого спектра патогенных микроорганизмов за счет того, что вызывает окислительный стресс микробной клетки [12, 13].

Штамм *L. reuteri* ATCC 55370 был впервые выделен из грудного молока перуанской женщины. Штамм был выделен из образца молозива, а с ноября 1994 г. передан на хранение в American Type Culture Collection, где получил обозначение *Lactobacillus* SD 2112, где SD, что означает «безопасное хранение». В 1995 г. штамм получил новое обозначение – ATCC 55370, с которым его начали использовать в медицине [14–17]. Но на тот момент он не являлся абсолютно безопасным, так как было обнаружено, что штамм *Lactobacillus reuteri* ATCC 55370 имеет две плазмиды, несущие гены устойчивости к тетрациклину и линкозамиду. Новый дочерний штамм *L. reuteri* DSM 17938 был получен из ATCC 55370 путем удаления двух плазмид, и было показано, что он потерял связанные с ними факторы резистентности. Прямое сравнение свойств родительского и дочернего штаммов *in vitro* и в клинических испытаниях на людях подтвердили, что новый штамм сохранил пробиотические свойства дочернего штамма, но является безопасным с позиции передачи антибиотикорезистентности [18]. В апреле 2020 г. *L. reuteri* был переведен в род *Limosilactobacillus* [19].

L. reuteri является одним из наиболее хорошо изученных пробиотиков в мире. Эффективность и безопасность различных штаммов *L. reuteri* (DSM 17938, ATCC PTA 6475, ATCC PTA 52899) подтверждены более чем в 200 клинических исследованиях с участием порядка 18 000 чел. всех возрастов². *L. reuteri* DSM 17938 является единственным штаммом, рекомендованным Всемирной гастроэнтерологической организацией для лечения и профилактики кишечных колик у младенцев [6]. В этом направлении проведено большое количество клинических исследований, в том числе двойных слепых плацебо-контролируемых, и подготовлено несколько метаанализов. В 2010 г. F. Savinon et al. было продемонстрировано, что применение *L. reuteri* DSM 17938 у младенцев с коликами значительно увеличивает содержание *Lactobacillus* и снижает *Escherichia coli* и аммиака в образцах кала, что клинически сопровождалось уменьшением частоты возникновения кишечных колик у младенцев в группе *L. reuteri* [20]. В исследовании, опубликованном в 2018 г., F. Savino et al. показали, что применение *L. reuteri* DSM 17938 у младенцев снижает содержание фекального кальпротектина

¹ Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation. Available at: <https://www.fao.org/3/a0512e/a0512e.pdf>.

² One of the most studied probiotics in the world. Available at: <https://www.biogaia.com/research>.

и уменьшает время плача (на 56 мин в сутки) [21]. Клинически доказано, что применение *L. reuteri* DSM 17938 значительно уменьшает время плача и период беспокойства у младенцев с коликами, что также способствует снижению риска развития депрессии у матери [22–24].

Область применения *L. reuteri* DSM 17938 не ограничивается только кишечными коликами у младенцев. На сегодняшний день штамм активно используется в комплексной терапии запоров [25–27], острого гастроэнтерита [28, 29], функциональной абдоминальной боли у детей (FAB) [30, 31], профилактике антибиотик-ассоциированной диареи [32, 33]. В свете недостаточности витамина D₃ исследуются совместное применение пробиотика с витамином D и их комплексное воздействие на организм в целом и кишечную микробиоту

в частности [34, 35]. Кроме того, проведены исследования у детей, рожденных путем кесарева сечения, и влияние *L. reuteri* DSM 17938 на формирование у них микробиоты [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования в этой области применения пробиотика продолжают, это дает надежду, что в дальнейшем с помощью определенных пробиотических штаммов через модуляцию кишечной микробиоты с рождения будет возможно предупреждать развитие социально значимых инфекционных и неинфекционных заболеваний.

Поступила / Received 25.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2022

Принята в печать / Accepted 20.03.2022

Список литературы / References

- Ozen M., Dinleyici E.C. The history of probiotics: the untold story. *Benef Microbes*. 2015;6(2):159–165. <https://doi.org/10.3920/bm2014.0103>.
- Кульнич И.Д. История лозы и вина и культ бакизма. В: *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения: Труды VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием*. Санкт-Петербург, 24–26 ноября 2011 г. СПб.; 2011. С. 639–643. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21690548>.
- Kulyanchich I.D. The history of the vine and wine and the cult of Buckim. In: *Health is the basis of human potential: problems and ways to solve them: Proceedings of the VI All-Russian scientific and practical conference with international participation*, St Petersburg, November 24–26, 2011. St Petersburg; 2011, pp. 639–643. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21690548>.
- Цэнд-Аюуш Ч., Ганина В.И. Микрофлора монгольских традиционных кисломолочных продуктов. *Молочная промышленность*. 2010;(2):81. Режим доступа: <https://moloprom.ru/2017/07/mikroflora-mongol-skih-traditsionny-h-kislomolochny-h-produktov/>.
- Tsend-Ayuush Ch., Ganina V.I. Microflora of Mongolian traditional fermented milk products. *Dairy Industry*. 2010;(2):81. (In Russ.) Available at: <https://moloprom.ru/2017/07/mikroflora-mongol-skih-traditsionny-h-kislomolochny-h-produktov/>.
- Николаева Т.Н. Кумыс в традиционной культуре якутов (на материале якутского героического эпоса – олонхо). *Эпосоведение*. 2016;(1):99–105. Режим доступа: <https://www.epossvfu.ru/index.php/1/article/view/22>.
- Nikolaeva T.N. Kumys in traditional culture of the Yakuts (on the basis of Olonkho the Yakut heroic epos). *Epic Studies*. 2016;(1):99–105. (In Russ.) Available at: <https://www.epossvfu.ru/index.php/1/article/view/22>.
- Prasad A., Kothari N. Cow products: boon to human health and food security. *Trop Anim Health Prod*. 2021;54(1):12. <https://doi.org/10.1007/s11250-021-03014-5>.
- Guarner F., Sanders M. E., Eliakim R., Fedorak R., Gangl A., Garisch J. et al. *Probiotics and prebiotics*. WGO Global Guideline; 2017. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>.
- Schmalstieg F.C. Jr, Goldman A.S. Ilya Ilich Metchnikoff (1845–1915) and Paul Ehrlich (1854–1915): the centennial of the 1908 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *J Med Biogr*. 2008;16(2):96–103. <https://doi.org/10.1258/jmb.2008.008006>.
- Krawczyk R.T., Banaszekiewicz A. Dr. Józef Brudziński – the true 'Father of probiotics'. *Benef Microbes*. 2021;12(3):211–213. <https://doi.org/10.3920/BM2020.0201>.
- Sonnenborn U., Schulze J. The non-pathogenic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 – features of a versatile probiotic. *Microb Ecol Health Dis*. 2009;21(3):122–158. <https://doi.org/10.3109/08910600903444267>.
- Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
- Reuter G. Das vorkommen von laktobazillen in lebensmitteln und ihr verhalten im menschlichen intestinaltrakt. *ZBL Bak Parasit Infec Hyg I Orig*. 1965;197(5):468–487.
- Talarico T.L., Dobrogosz W.J. Chemical characterization of an antimicrobial substance produced by *Lactobacillus reuteri*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33(5):674–679. <https://doi.org/10.1128/AAC.33.5.674>.
- Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. *Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты*. М.: Фирма «Слово»; 2006. 556 с.
- Menshchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar I.A., Krugovykh N.F., Trufakin V.A. *Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants*. Moscow: Firma "Slovo"; 2006. 556 p. (In Russ.)
- Reid G., Bruce A.W. Urogenital infections in women: can probiotics help? *Postgrad Med J*. 2003;79(934):428–432. <https://doi.org/10.1136/pmj.79.934.428>.
- Ouweland A.C., Lagström H., Suomalainen T., Salminen S. Effect of probiotics on constipation, fecal azoreductase activity and fecal mucin content in the elderly. *Ann Nutr Metab*. 2002;46(3–4):159–162. <https://doi.org/10.1159/000063075>.
- Wolf B.W., Garleb K.A., Ataya D.G., Casas I.A. Safety and tolerance of *Lactobacillus reuteri* in healthy adult male subjects. *Microb Ecol Health Dis*. 1995;8(2):41–50. <https://doi.org/10.3109/08910609509141381>.
- Wolf B.W., Wheeler K.B., Ataya D.G., Garleb K.A. Safety and tolerance of *Lactobacillus reuteri* supplementation to a population infected with the human immunodeficiency virus. *Food Chem Toxicol*. 1998;36(12):1085–1094. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(98\)00090-8](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(98)00090-8).
- Rosander A., Connolly E., Roos S. Removal of antibiotic resistance gene-carrying plasmids from *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and characterization of the resulting daughter strain, *L. reuteri* DSM 17938. *Appl Environ Microbiol*. 2008;74(19):6032–6040. <https://doi.org/10.1128/AEM.00991-08>.
- Zheng J., Wittouck S., Salvetti E., Franz C.M.A.P., Harris H.M.B., Mattarelli P. et al. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2020;70(4):2782–2858. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.004107>.
- 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(3):e526–533. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0433>.
- Savino F., Garro M., Montanari P., Galliano I., Bergallo M. Crying Time and RORγ/FOXP3 Expression in *Lactobacillus reuteri* DSM17938-Treated Infants with Colic: A Randomized Trial. *J Pediatr*. 2018;192:171–177.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.08.062>.
- Xu M., Wang J., Wang N., Sun F., Wang L., Liu X.H. The Efficacy and Safety of the Probiotic Bacterium *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for Infantile Colic: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0141445. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141445>.
- Chau K., Lau E., Greenberg S., Jacobson S., Yazdani-Brojeni P., Verma N., Koren G. Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Pediatr*. 2015;166(1):74–78. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.09.020>.
- Mi G.L., Zhao L., Qiao D.D., Kang W.Q., Tang M.Q., Xu J.K. Effectiveness of *Lactobacillus reuteri* in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2015;107(6):1547–1553. <https://doi.org/10.1007/s10482-015-0448-9>.
- Coccorullo P., Strisciuglio C., Martinelli M., Miele E., Greco L., Staiano A. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic con-

- stipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr*. 2010;157(4):598–602. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.04.066>.
26. Asburçe M., Olgaç B., Sezer O.B., Özçay F. Comparison of probiotic and lactulose treatments in children with functional constipation and determination of the effects of constipation treatment on quality of life. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2013;56(1):1–7. Available at: http://www.cshd.org.tr/uploads/pdf_CSH_481.pdf.
 27. García Contreras A.A., Vásquez Garibay E.M., Sánchez Ramírez C.A., Fafutis Morris M., Delgado Rizo V. Lactobacillus reuteri DSM 17938 and Agave Inulin in Children with Cerebral Palsy and Chronic Constipation: A Double-Blind Randomized Placebo Controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 2020;12(10):2971. <https://doi.org/10.3390/nu12102971>.
 28. Urbańska M., Gieruszczak-Białek D., Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus reuteri DSM 17938 for diarrhoeal diseases in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(10):1025–1034. <https://doi.org/10.1111/apt.13590>.
 29. Szajewska H., Urbańska M., Chmielewska A., Weizman Z., Shamir R. Meta-analysis: Lactobacillus reuteri strain DSM 17938 (and the original strain ATCC 55730) for treating acute gastroenteritis in children. *Benef Microbes*. 2014;5(3):285–293. <https://doi.org/10.3920/BM2013.0056>.
 30. Eftekhari K., Vahedi Z., Kamali Aghdam M., Noemi Diaz D. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Lactobacillus reuteri for Chronic Functional Abdominal Pain in Children. *Iran J Pediatr*. 2015;25(6):e2616. <https://doi.org/10.5812/ijp.2616>.
 31. Jadrešin O., Sila S., Trivić I., Mišak Z., Kolaček S., Hojsak I. Lactobacillus reuteri DSM 17938 is effective in the treatment of functional abdominal pain in children: Results of the double-blind randomized study. *Clin Nutr*. 2020;39(12):3645–3651. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.04.019>.
 32. Baù M., Moretti A., Bertoni E., Vazzoler V., Luini C., Agosti M., Salvatore S. Risk and Protective Factors for Gastrointestinal Symptoms associated with Antibiotic Treatment in Children: A Population Study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020;23(1):35–48. <https://doi.org/10.5223/pghn.2020.23.1.35>.
 33. Georgieva M., Pancheva R., Rasheva N., Usheva N., Ivanova L., Koleva K. Use of the probiotic Lactobacillus reuteri DSM 17938 in the prevention of antibiotic-associated infections in hospitalized Bulgarian children: a randomized, controlled trial. *J of IMAB*. 2015;21(4):895–900. <https://doi.org/10.5272/jimab.2015214.895>.
 34. Wu S., Yoon S., Zhang Y.G., Lu R., Xia Y., Wan J. et al. Vitamin D receptor pathway is required for probiotic protection in colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;309(5):G341–349. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00105.2015>.
 35. Luthold R.V., Fernandes G.R., Franco-de-Moraes A.C., Folchetti L.G., Ferreira S.R. Gut microbiota interactions with the immunomodulatory role of vitamin D in normal individuals. *Metabolism*. 2017;69:76–86. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.007>.
 36. Garcia Rodenas C.L., 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(6):681–687. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001198>.

Информация об авторах:

Дедикова Ольга Валерьевна, соискатель кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач-педиатр, Центр семейной медицины «МЕДЭП – Регионы»; 117630, Россия, Москва, Старокалужское шоссе, д. 62; olga.dedikova74@yandex.ru

Кучина Анастасия Евгеньевна, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; kuchina_doc@mail.ru

Бережная Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; zakharova-rmapo@yandex.ru

Information about the authors:

Olga V. Dedikova, Applicant of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Pediatrician, Center for Family Medicine “MEDEP – Regions”; 62, Starokaluzhskoe Shosse, Moscow, 117630, Russia; olga.dedikova74@yandex.ru

Anastasiya E. Kuchina, PostGraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; kuchina_doc@mail.ru

Irina V. Berezhnaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; zakharova-rmapo@yandex.ru