DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-72-77

Один штамм *L. reuteri* — множество возможностей. Актуальные вопросы применения в педиатрии

С.В. Николаева[1], Е.В. Каннер[1], Е.К. Шушакова[1], А.А. Плоскирева[1,2]

[1]ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия
[2]РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах оказывают позитивное влияние на здоровье человека. В последние годы были определены механизмы действия пробиотиков, а также получены убедительные данные их эффективности в профилактике кишечных и респираторных инфекций, коррекции аллергических и гастроинтестинальных нарушений, других патологических состояний у детей разного возраста. Многогранность и физиологичность действия пробиотиков при условии тщательного отбора штаммов микроорганизмов и мониторинга их безопасности способствовали появлению на рынке целого ряда их разновидностей. Широко известен один из видов *Lactobacillus — Lactobacillus reuteri*, который участвует в модуляции иммунного ответа и оказывает благотворное влияние на здоровье человека, способствует профилактике инфекций и различных заболеваний. В статье представлены основные сведения, подтверждающие эффективность применения *L. reuteri* у детей. Безопасность и переносимость доказаны в многочисленных клинических исследованиях. *L. reuteri* эффективна в профилактике и/или лечении многих заболеваний, включая младенческие колики, диарею, функциональные боли в животе, атопический дерматит, аллергию. *L. reuteri* можно рассматривать как одно из доступных и эффективных средств при коликах и других функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта у детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, пробиотик, Lactobacillus reuteri, младенческие колики, диарея, атопический дерматит, аллергия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Николаева С.В., Каннер Е.В., Шушакова Е.К., Плоскирева А.А. Один штамм L. reuteri — множество возможностей. Актуальные вопросы применения в педиатрии. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(1):72–77. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-72-77.*

One strain of *L. reuteri* implies many options. Important issues in pediatrics

S.V. Nikolaeva[1], E.V. Kanner[1], E.K. Shushakova[1], A.A. Ploskireva[1,2]

[1]Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russian Federation
[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Probiotics are living organisms that favor human health if administered in adequate amounts. In recent years, mechanisms of action of probiotics have been described. Moreover, strong evidence of their efficacy for preventing intestinal and respiratory infections, managing allergic and gastrointestinal disorders, and other pathologic conditions in children of different years was retrieved. Complex, physiological effects probiotics (if microbial strains are to be carefully selected and monitored for safety) contributed to the emergence of many probiotic preparations on the market. *Lactobacillus reuteri*, a well-known species of Lactobacillus, modulates immune response modulation, prevents infections and diseases, and is beneficial to human health. This paper addresses critical evidence of the efficacy of *L. reuteri* in children. Numerous clinical studies established its safety and tolerability. *L. reuteri* is effective for preventing and treating many diseases, including infantile colic, diarrhea, functional abdominal pain, atopic dermatitis, and allergy. *L. reuteri* is considered one of the available and effective medications for colic and other functional gastrointestinal disorders in children.

KEYWORDS: children, probiotics, Lactobacillus reuteri, infantile colic, diarrhea, atopic dermatitis, allergy.

FOR CITATION: *Nikolaeva S.V., Kanner E.V., Shushakova E.K., Ploskireva A.A. One strain of L. reuteri implies many options. Important issues in pediatrics. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(1):72–77 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-72-77.*

Введение

Применение пробиотиков в педиатрической практике представляет научный и практический интерес. Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах оказывают позитивное влияние на здоровье человека.

К пробиотическим микроорганизмам, которые обладают полезными свойствами, относят *Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp., Saccharomyces boulardii, Propionibacterium spp., Streptococcus spp., Bacillus spp., Enterococcus spp.* и некоторые штаммы *Escherichia coli*.

В последние годы интерес к использованию пробиотиков с целью коррекции симптомов некоторых заболеваний, а также для коррекции возможных нежелательных явлений на фоне приема антибиотиков значительно возрос.

Механизм действия пробиотиков

Механизм действия пробиотиков обусловлен улучшением барьерной функции кишечника и иммунитета за счет действия клеточных компонентов и метаболитов этих культур [1–3]. Существуют прямые эффекты, включая молекулярные паттерны, ассоциированные с микроорганизмами (microbe-associated molecular patterns, MAMP) и рецепторами распознавания образов (pattern recognition receptors, PRR), в слизистой оболочке кишечника [4]. MAMP включают флагеллин, липополисахарид, липотейхоевую кислоту, пептидогликан и др. [1] Пробиотики, их метаболиты или клеточные компоненты способны оказывать благоприятное воздействие на уровень микробиоты и, таким образом, стимулировать приобретенный иммунитет, кроме этого, они могут связываться с PRRs в клетках врожденного иммунитета, таких как моноциты/макрофаги, дендритные клетки и NK-клетки, присутствующие в Пейеровых бляшках или в *lamina propria*. Пробиотические бактерии также могут переноситься в мезентериальные лимфатические узлы кишечными дендритными клетками и оказывать влияние на иммунную среду. Взаимодействие с иммунными клетками вызывает их подготовку, которая заключается в эпигенетическом и метаболическом перепрограммировании. Этот ответ также сопровождается контролируемым высвобождением цитокинов (про- или противовоспалительных, в зависимости от штамма пробиотика), которые также участвуют в этом процессе. Такая неспецифическая стимуляция, оказываемая пробиотиками, может быть связана с их защитными эффектами в различных участках слизистой оболочки. Врожденные клетки «памяти» могут действовать в кишечнике, но также могут достигать других отдаленных участков слизистой и быстро вызывать усиленный иммунный ответ на вторичную стимуляцию через общую слизистую. Кроме того, микробные компоненты могут попасть в костный мозг и взаимодействовать там с плюрипотентными кроветворными клетками, вызывая долговременную память и усиливая миелопоэз, что объясняет преимущества пробиотиков (рис. 1) [5].

Способность микробиоты контролировать все аспекты иммунитета, начиная от ее развития и заканчивая тонкой настройкой в тканях, делает ее представителей замечательными союзниками в борьбе с инфекциями, вызванными различными патогенами или самими членами резидентной микробиоты. Отдельные представители микробиоты кишечника оказывают различные и взаимно дополняющие иммуномодулирующие эффекты в тонкой кишке, толстой

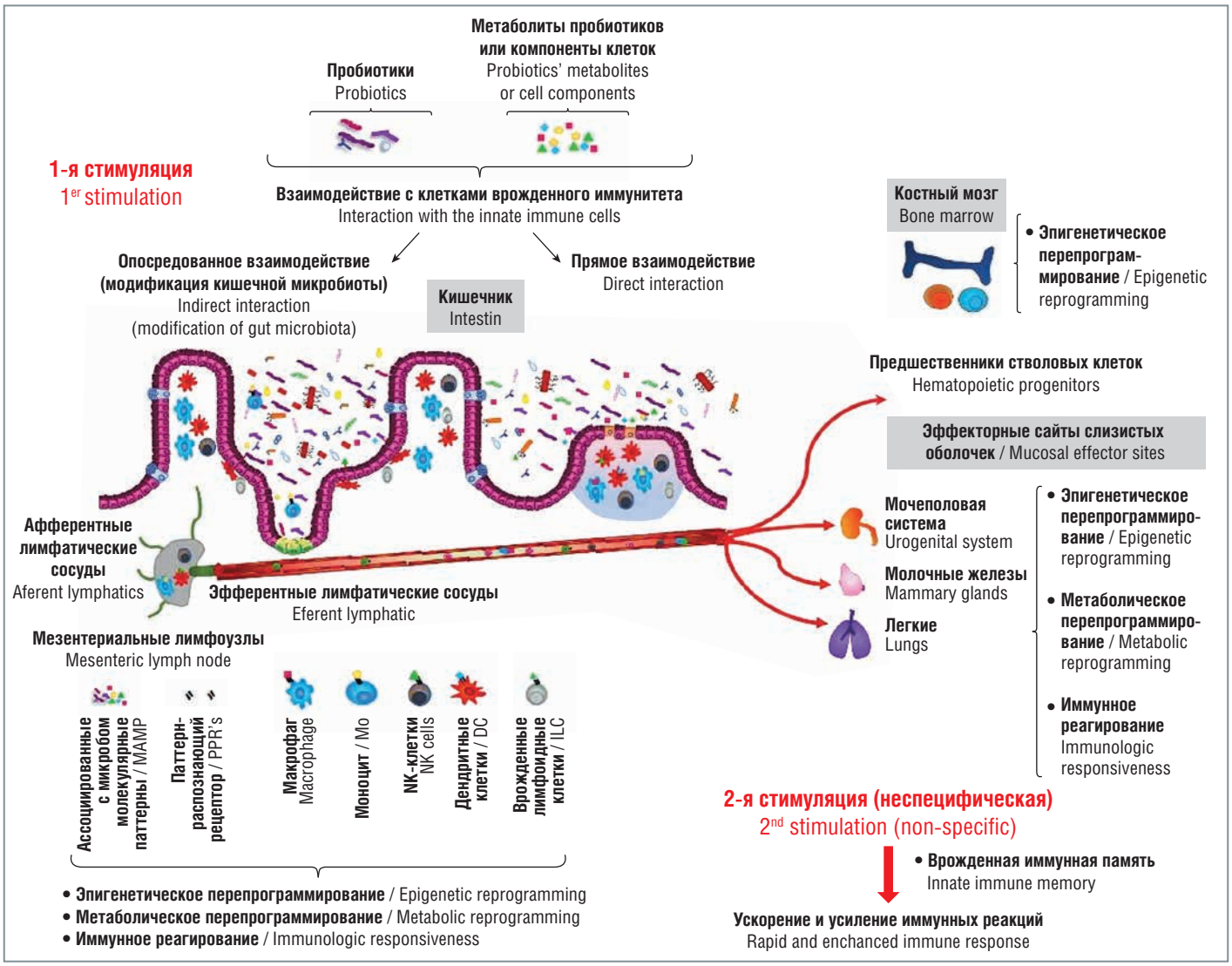

Рис. 1. Иммуномодулирующие эффекты пробиотиков [5]
Fig. 1. Immunomodulating effects of probiotics [5]

кишке и ассоциированных с кишечником органах лимфоидной системы (рис. 2). Аккермансия и сегментированные филаментные бактерии (СФБ) способствуют выработке иммуноглобулина G (IgG1) и IgA В-клетками через фолликулярные Т-хелперы. СФБ, *Helicobacter*, *Bacteroides*, *Clostridia* и индигенные грибы совместно формируют баланс провоспалительных Т-хелперов 17 (Th17) и противовоспалительных Т-регуляторных реакций, которые оказывают патологическое воздействие и выполняют тканезащитные функции. При хроническом воспалении кишечника потеря целостности кишечного барьера под воздействием микробов кишечника может активировать клетки врожденного и адаптивного иммунитета для высвобождения провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1β, ИЛ-6 и фактора некроза опухолей-α (ФНО-α) в кровеносную систему, что приводит к системному воспалению [6].

Ткани, которые являются естественными средами обитания микробиоты, такие как кожа, желудочно-кишечный тракт или легкие, также являются воротами, через которые патогены попадают в организм хозяина, и часто становятся основным местом заражения. Это означает, что первоначальное столкновение патогенов с иммунной системой происходит в среде, обусловленной и регулируемой ее эндогенной микробиотой. Представители микробиоты могут напрямую и динамически взаимодействовать с патогенами и иммунными клетками, и результаты этого взаимодействия могут определять патогенез и исход данной инфекции. Адъювантный эффект микробиоты позволяет контролировать паразитарную, вирусную или бактериальную инфекцию не только в месте, колонизированном микробами, но и удаленно за счет способности микробиоты калибровать системный иммунитет. Например, микробиота стимулирует резидентные макрофаги кишечника к быстрой активации ИЛ-1β [7].

Нерациональное питание, активное использование антибиотиков, экологические проблемы мегаполисов, различные хронические заболевания могут приводить к нарушениям со стороны микробиоты ЖКТ, что, в свою очередь, отрицательно влияет на иммунитет и склонность организма к частым респираторным инфекциям.

Именно благодаря способности пробиотиков влиять на иммунную систему человека использование данных препаратов в качестве неспецифических профилактических средств приобретает все большую популярность. Особенно это актуально в сезон подъема заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ). Возбудители ОРИ весьма многочисленны и хорошо известны (прежде всего,

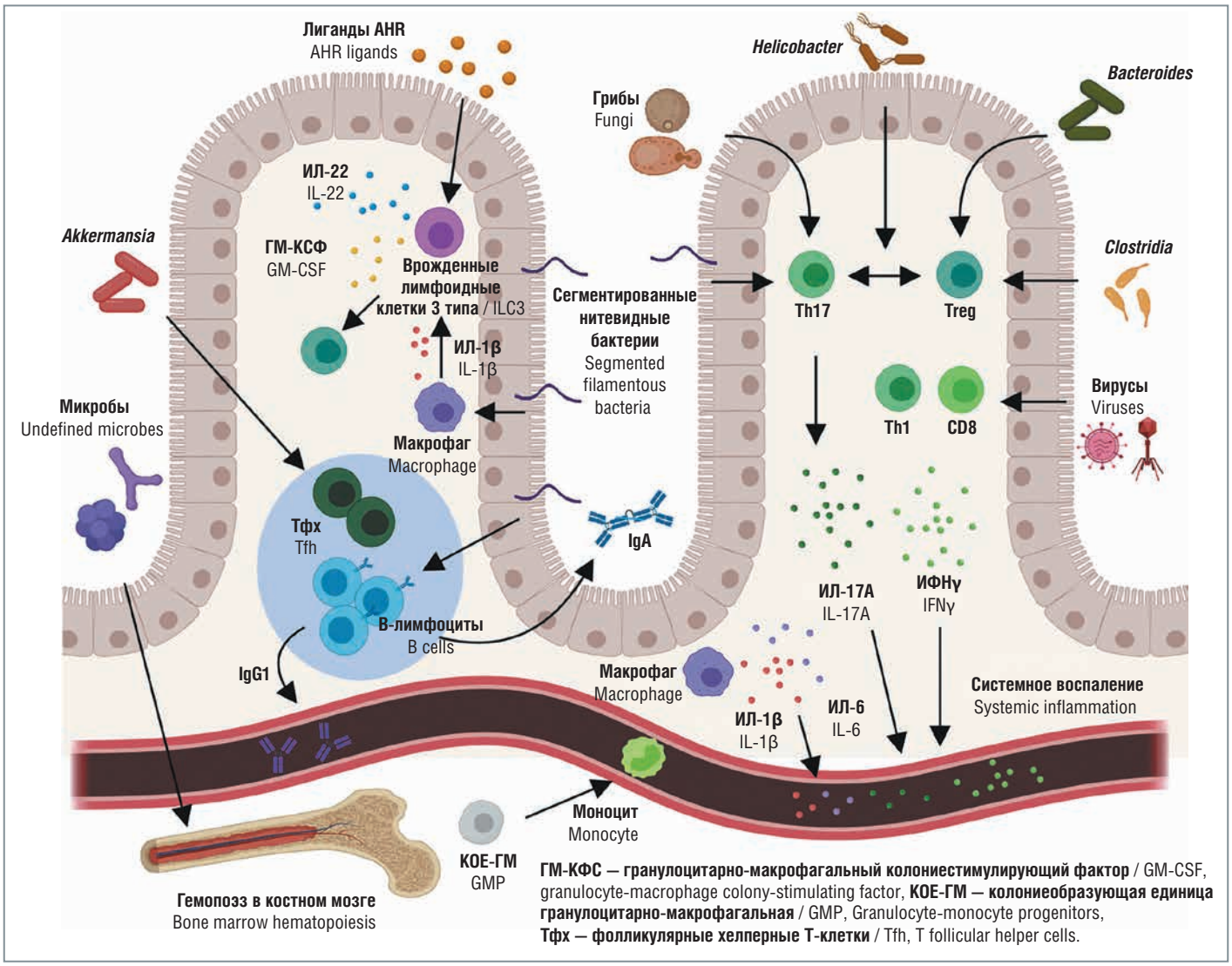

Рис. 2. Эффекты отдельных представителей кишечной микробиоты [6]
Fig. 2. Effects of individual components of gut microbiota [6]

это аденовирусы, вирусы парагриппа и гриппа, респираторно-синцитиальной инфекции, риновирусы, бокавирусы, коронавирусы и др.), а также пневмотропные бактерии. По данным Роспотребнадзора, в 2020 г. ОРИ составляли более 88% от числа всех инфекционных и паразитарных болезней, что сопоставимо с данными за последние 10 лет [8]. Заметным успехом в борьбе с распространением вируса гриппа явилась массовая вакцинация населения, однако против других возбудителей ОРИ в настоящее время не разработано средств специфической профилактики и терапии. В этой связи снижение риска инфицирования, укорочение длительности и уменьшение тяжести течения респираторных инфекций с помощью пробиотиков представляется актуальным.

Фокус на *Lactobacillus reuteri*

Lactobacillus spp. являются одними из наиболее широко используемых пробиотиков и включают большую гетерогенную группу грамположительных неспорообразующих факультативных анаэробных бактерий, в которую входят *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *L. casei* и *L. reuteri*. Широко известен один из видов *Lactobacillus — L. reuteri*, который оказывает благотворное влияние на здоровье человека, способствует профилактике инфекций и различных заболеваний. Противомикробное и иммуномодулирующее действие штаммов *L. reuteri* связано с продукцией ими метаболитов, в частности реутерина, обладающего противомикробными свойствами в отношении широкого спектра патогенов, в основном грамотрицательных микроорганизмов. Помимо реутерина, некоторые штаммы *L. reuteri* способны вырабатывать такие обладающие антимикробными свойствами вещества, как молочная и уксусная кислоты, этанол, реутерициклин, благодаря синтезу которых они эффективны против различных бактериальных инфекционных патогенов ЖКТ (*Helicobacter pylori, E. coli, Clostridium difficile, Salmonella*) [8–11]. Эффективность *L. reuteri* при хеликобактерной инфекции изучалась в многочисленных исследованиях. Так, было показано, что *L. reuteri* конкурирует с *H. pylori* и ингибирует его связывание с рецепторами гликолипидов [12]. Конкуренция снижает бактериальную нагрузку *H. pylori* и уменьшает клиническую симптоматику болезни [13]. Некоторые исследования продемонстрировали, что *L. reuteri* может полностью уничтожить *H. pylori* в кишечнике [14]. Имеются данные, свидетельствующие об эффективности *L. reuteri* против ротавируса, вируса Коксаки, папилломавируса [15–17]. Кроме того, некоторые исследования демонстрируют, что *L. reuteri* может ингибировать рост *Candida spp.* [18].

В многочисленных исследованиях показана роль *L. reuteri* в модуляции иммунного ответа. Установлено, что *L. reuteri* может индуцировать регуляторные Т-лимфоциты, что, вероятно, способствует благотворному воздействию *L. reuteri* при лечении и профилактике различных болезней, при этом способность *L. reuteri* индуцировать Treg в значительной степени зависит от штамма. Однако противовоспалительный эффект *L. reuteri* не всегда зависит от индукции регуляторных Т-лимфоцитов. Хорошим примером служит опосредованное *L. reuteri* подавление ответов Th1/Th2 у мышей с дефицитом регуляторных Т-лимфоцитов [19]. Некоторые штаммы *L. reuteri* способны снижать продукцию части провоспалительных цитокинов. Например, штамм *L. reuteri* GMNL-263 может снижать уровни белка-хемоаттрактанта MCP-1, ФНО-α и ИЛ-6 в сыворотке у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров [20]. Однако в некоторых случаях иммуномодулирующее действие *L. reuteri*, по-видимому, зависит от его метаболитов, поскольку супернатант культуры *L. reuteri* BM36301 может снижать выработку ФНО-α миелоидными клетками линии THP-1 человека [21]. Активируя арилуглеводородный рецептор AhR, *L. reuteri* может способствовать локальной выработке ИЛ-22 врожденными лимфоидными клетками [22]. Кроме того, производные триптофана, генерируемые *L. reuteri*, могут индуцировать развитие регуляторных $CD4^+$ $CD8^+$ двойных положительных внутриэпителиальных лимфоцитов AhR-зависимым образом [23]. Учитывая, что AhR повсеместно экспрессируется, *L. reuteri* и его метаболиты могут влиять на многие другие типы иммунных клеток, помимо врожденных лимфоидных клеток и Т-клеток [24]. Таким образом, благодаря модулирующему действию на микробиоту и иммунные реакции организма *L. reuteri* является перспективным пробиотиком для профилактики и лечения различных заболеваний.

Штамм *L. reuteri* безопасен и хорошо переносится детьми раннего возраста. Было доказано, что он эффективен при профилактике и лечении диареи, функциональных болей в животе, атопического дерматита, аллергии, а также младенческих колик [25–33]. Младенческая колика — одна из наиболее распространенных проблем среди детей в первые 6 мес. жизни, ей подвержены от 3% до 28% новорожденных [34]. Для нее характерен поведенческий синдром, проявляющийся приступообразным, избыточным, безутешным плачем без определенной причины. В формировании этого состояния играет роль множество факторов. Это и трудный темперамент ребенка, неадекватное или недолжное отношение матери к младенцу, недостаточная материнская забота, а также нарушения функции ЖКТ, временная относительная недостаточность лактазы и аллергические реакции, например при употреблении белков коровьего молока, содержащихся в молочных смесях или грудном молоке. В последние годы отмечают важную роль кишечной микрофлоры в развитии данной патологии: у страдающих коликами младенцев по сравнению со здоровыми было обнаружено сниженное количество лактобацилл [35, 36]. В двойном рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 145 здоровых беременных женщин установлено, что пренатальный прием *L. reuteri* LR92 в течение последних 4 нед. беременности может предотвратить возникновение и уменьшить тяжесть течения колик у детей. Основную группу составили 87 беременных, получавших ежедневные дозы 1×10^8 КОЕ живых *L. reuteri* LR92 DSM 26866, контрольную группу — 88 беременных, которые получали плацебо (9% раствор глюкозы) в течение последних 4 нед. беременности. Младенцы обеих групп наблюдались в течение 5 мес. — для регистрации возникновения колик и оценки степени их тяжести. У детей, рожденных от матерей, получавших пробиотик *L. reuteri* LR92 DSM 26866, вероятность возникновения младенческих колик была в 2,36 раза ниже, чем у детей, чьи матери получали плацебо (95% доверительный интервал 1,18–4,73). Степень тяжести колик также была значительно ниже в группе детей, рожденных от матерей, получавших пробиотик (p=0,01).

Одним из доступных на сегодняшний день способов коррекции вышеперечисленных симптомов является применение капель Максилак® Бэби. В суточной дозе (8 капель для однократного приема) содержится 10^9 КОЕ *L. reuteri* LR92. Флакон с каплями может храниться при температуре не выше 25 °C, после вскрытия флакона — в течение 60 дней при температу-

ре 2–4 °С. К преимуществам препарата Максилак® Бэби можно отнести возможность применения у детей с рождения, а также отсутствие в составе лактозы и казеина. *L. reuteri* LR92, входящий в состав препарата, синтезирует реутерин и реутерициклин, подавляющие рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в пищеварительном тракте; способствует уменьшению интенсивности кишечных колик и длительности плача у детей грудного возраста, формированию микрофлоры у детей, рожденных раньше срока и/или путем оперативных родов, а также ее поддержке у детей на искусственном вскармливании, наконец, обладает иммуномодулирующим действием [40–43].

Капли Максилак® Бэби могут быть рекомендованы при коликах и других функциональных расстройствах ЖКТ, детям группы риска с целью правильного формирования микрофлоры (рожденным путем кесарева сечения, недоношенным, находящимся на искусственном вскармливании, страдающим аллергическими заболеваниями, получавшим антибиотики), а также в период всплеска инфекционных заболеваний для поддержки иммунной системы.

Заключение

Очевидно, что младенческие колики являются одним из самых частых полиэтиологических нарушений деятельности ЖКТ функционального характера у детей первых месяцев жизни, требуют внимательного отношения к состоянию ребенка для исключения возможной органической патологии. Младенческие колики, а также диарея, функциональные боли в животе, атопический дерматит, аллергия могут быть скорректированы путем назначения *L. reuteri*, которая является пробиотиком и оказывает модулирующее действие на микробиоту и иммунные реакции организма. С учетом подтвержденных в научных и клинических исследованиях положительных эффектов, *L. reuteri* можно рассматривать как одно из самых доступных и эффективных средств при коликах и других функциональных расстройствах ЖКТ у детей. Уникальные свойства *L. reuteri*, а также лекарственная форма в виде капель (Максилак® Бэби) позволяют применять препарат у детей с рождения.

Благодарность

Редакция благодарит компанию АО «Алиум» за оказанную помощь в технической редактуре настоящей публикации.

Acknowledgements

The technical edition is supported by JSC "Alium".

Литература/References

1. Shimizu K., Ojima M., Ogura H. Gut Microbiota and Probiotics/Synbiotics for Modulation of Immunity in Critically Ill Patients. Nutrients. 2021;13:2439. DOI: 10.3390/nu13072439.
2. Bron P.A., van Baarlen P., Kleerebezem M. Emerging molecular insights into the interaction between probiotics and the host intestinal mucosa. Nat. Rev Genet. 2011;10:66–78. DOI: 10.1038/nrmicro2690.
3. Mullish B.H., Marchesi J.R., McDonald J.A. et al. Probiotics reduce self-reported symptoms of upper respiratory tract infection in overweight and obese adults: Should we be considering probiotics during viral pandemics? Gut Microbes. 2021;13:1–9. DOI: 10.1080/19490976.2021.1900997.
4. Lebeer S., Vanderleyden J., De Keersmaecker S.C. Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: Comparison with commensals and pathogens. Nat Rev Genet. 2010;8:171–184. DOI: 10.1038/nrmicro2297.
5. Cortes-Perez N.G., de Moreno de LeBlanc A., Gomez-Gutierrez J.G. et al. Probiotics and Trained Immunity. Biomolecules. 2021;11(10):1402. DOI: 10.3390/biom11101402.
6. Fung T.C. The microbiota-immune axis as a central mediator of gut-brain communication. Neurobiol Dis. 2020;136:104714. DOI:10.1016/j.nbd.2019.104714.
7. Belkaid Y., Harrison O.J. Homeostatic immunity and the microbiota. Immunity. 2017;46:562–576. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.04.008.
8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021.
[On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2021 (in Russ.)].
9. Cherian P.T., Wu X., Yang L. 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.
10. Abhisingha M., Dumnil J., Pitaksutheepong, C. Selection of Potential Probiotic Lactobacillus with Inhibitory Activity Against Salmonella and Fecal Coliform Bacteria. Probiotics Antimicrob Proteins. 2018;10:218–227. DOI: 10.1007/s12602-017-9304-8.
11. Genís S., Sánchez-Chardi A., Bach À. et al. A combination of lactic acid bacteria regulates Escherichia coli infection and inflammation of the bovine endometrium. J Dairy Sci. 2017;100(1):479–492. DOI: 10.3168/jds.2016–11671.
12. Mukai T., Asasaka T., Sato E. et al. Inhibition of binding of Helicobacter pylori to the glycolipid receptors by probiotic Lactobacillus reuteri. FEMS Immunol Med Microbiol. 2002;32(2):105–110. DOI: 10.1111/j.1574–695X.2002.tb00541.x.
13. Lionetti E., Miniello V.L., Castellaneta S.P. et al. Lactobacillus reuteri therapy to reduce side-effects during anti-Helicobacter pylori treatment in children: a randomized placebo controlled trial. Aliment Pharmacol Ther. 2006;15;24(10):1461–1466. DOI: 10.1111/j.1365–2036.2006.03145.x.
14. Ojetti V., Bruno G., Ainora M. E. et al. Impact of Lactobacillus reuteri supplementation on anti-Helicobacter pylori levofloxacin-based second-line therapy. Gastroenterol Res Pract. 2012:740381. DOI: 10.1155/2012/740381.
15. Preidis G.A., Saulnier D.M., Blutt S.E. et al. Host response to probiotics determined by nutritional status of rotavirus-infected neonatal mice. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;55(3):299–307. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31824d2548.
16. Ang L.Y., Too H.K., Tan E.L. et al. Antiviral activity of Lactobacillus reuteri Protectis against Coxsackievirus A and Enterovirus 71 infection in human skeletal muscle and colon cell lines. Virol J. 2016;13:111. DOI: 10.1186/s12985–016–0567–6.
17. Piyathilake C.J., Ollberding N.J., Kumar R. et al. Cervical Microbiota Associated with Higher Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women Infected with High-Risk Human Papillomaviruses. Cancer Prev Res (Phila). 2016;9(5):357–366. DOI: 10.1158/1940–6207.CAPR-15–0350.
18. Jørgensen M.R., Kragelund C., Jensen P.Ø. et al. Probiotic Lactobacillus reuteri has antifungal effects on oral Candida species in vitro. J Oral Microbiol. 2017;9(1):1274582. DOI: 10.1080/20002297.2016.1274582.
19. He B., Hoang T.K., Wang T. et al. Resetting microbiota by Lactobacillus reuteri inhibits T reg deficiency-induced autoimmunity via adenosine A2A receptors. J Exp Med. 2017;214(1):107–123. DOI: 10.1084/jem.20160961.
20. Hsieh F.C., Lan C.C., Huang T.Y.. Heat-killed and live Lactobacillus reuteri GMNL-263 exhibit similar effects on improving metabolic functions in high-fat diet-induced obese rats. Food Funct. 2016;7(5):2374–2388. DOI: 10.1039/c5fo01396h.
21. Lee J., Yang W., Hostetler A. et al. Characterization of the anti-inflammatory Lactobacillus reuteri BM36301 and its probiotic benefits on aged mice. BMC Microbiol. 2016;16:69. DOI: 10.1186/s12866–016–0686–7.
22. Zelante T., Iannitti R.G., Cunha C. et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. Immunity. 2013;39(2):372–385. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.08.003.
23. Cervantes-Barragan L., Chai J.N., Tianero M.D. et al. Lactobacillus reuteri induces gut intraepithelial CD4+CD8αα+ T cells. Science. 2017;357(6353):806–810. DOI: 10.1126/science.aah5825.
24. Nguyen N.T., Hanieh H., Nakahama T., Kishimoto T. The roles of aryl hydrocarbon receptor in immune responses. Int Immunol. 2013;25(6):335–343. DOI: 10.1093/intimm/dxt011.
25. Mi G.L., Zhao L., Qiao D.D. et al. Effectiveness of Lactobacillus reuteri in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single

blind randomized trial. Antonie Van Leeuwenhoek. 2015;107(6):1547–1543. DOI: 10.1007/s10482–015–0448–9.
26. Savino F., Ceratto S., Poggi E. et al. Preventive effects of oral probiotic on infantile colic: a prospective, randomised, blinded, controlled trial using Lactobacillus reuteri DSM 17938. Benef Microbes. 2015;6(3):245–251. DOI: 10.3920/BM2014.0090.
27. Gutierrez-Castrellon P., Lopez-Velazquez G., Diaz-Garcia L. et al. Diarrhea in preschool children and Lactobacillus reuteri: a randomized controlled trial. Pediatrics. 2014;133(4):e904–909. DOI: 10.1542/peds.2013–0652.
28. Agustina R., Kok F.J., van de Rest O. et al. Randomized trial of probiotics and calcium on diarrhea and respiratory tract infections in Indonesian children. Pediatrics. 2012;129(5):e1155–1164. DOI: 10.1542/peds.2011–1379.
29. Oncel M.Y., Sari F.N., Arayici S. et al. Lactobacillus Reuteri for the prevention of necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a randomised controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014;99(2):F110–115. DOI: 10.1136/archdischild-2013–304745.
30. Abrahamsson T.R., Jakobsson T., Björkstén B. et al. No effect of probiotics on respiratory allergies: a seven-year follow-up of a randomized controlled trial in infancy. Pediatr Allergy Immunol. 2013;24(6):556–561. DOI: 10.1111/pai.12104.
31. Rojas M.A., Lozano J.M., Rojas M.X. et al. Prophylactic probiotics to prevent death and nosocomial infection in preterm infants. Pediatrics. 2012;130(5):e1113–1120. DOI: 10.1542/peds.2011–3584.
32. Rosenfeldt V., Benfeldt E., Nielsen S.D. et al. Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2003;111(2):389–395. DOI: 10.1067/mai.2003.389.
33. Miniello V.L., Brunetti L., Tesse R. et al. Lactobacillus reuteri modulates cytokines production in exhaled breath condensate of children with atopic dermatitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010;50(5):573–576. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181bb343f.
34. Savino F., Pelle E., Palumeri E. et al. Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. Pediatrics. 2007;119(1):e124–130. DOI: 10.1542/peds.2006–1222.
35. Savino F., Cresi F., Pautasso S. et al. Intestinal microflora in breastfed colicky and non-colicky infants. Acta Paediatr. 2004;93:825–829.
36. Savino F., Bailo E., Oggero R. et al. Bacterial counts of intestinal Lactobacillus species in infants with colic. Pediatr Allergy Immunol. 2005;16:72–75. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2005.00207.x.
37. Savino F., Garro M., Montanari P. et al. Crying Time and RORγ/FOXP3 Expression in Lactobacillus reuteri DSM17938-Treated Infants with Colic: A Randomized Trial. J Pediatr. 2018;192:171–177.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.08.062.
38. Savino F., Cordisco L., Tarasco V. et al. Antagonistic effect of Lactobacillus strains against gas-producing coliforms isolated from colicky infants. BMC Microbiol. 2011;11:157. DOI: 10.1186/1471–2180–11–157.
39. Pourmirzaiee M.A., Famouri F., Moazeni W., Hassanzadeh A. The efficacy of the prenatal administration of Lactobacillus reuteri LR92 DSM 26866 on the prevention of infantile colic: a randomized control trial. Eur J Pediatr. 2020;179(10):1619–1626. DOI: 10.1007/s00431-020-03641-4.
40. Mu Q., Tavella V.J., Luo X.M. Role of Lactobacillus reuteri in Human Health and Diseases. Front Microbiol. 2018;9:757. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00757.
41. Tanaka M., Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. Allergology International. 2017;66(4):515–522. DOI: 10.1016/j.alit.2017.07.010.
42. Sung V., D'Amico F., Cabana M.D. et al. Lactobacillus reuteri to Treat Infant Colic: A Meta-analysis. Pediatrics. 2018;141(1):e20171811. DOI: 10.1542/peds.2017–1811.
43. Cruchet S., Furnes R., Maruy A. et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. Paediatr Drugs. 2015;17(3):199–216. DOI: 10.1007/s40272–015–0124–6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Николаева Светлана Викторовна — *к.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0003-3880-8112*.
Каннер Екатерина Валерьевна — *д.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0003-3204-1846*.
Шушакова Екатерина Константиновна — *младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0003-2619-9110*.
Плоскирева Антонина Александровна — *д.м.н., заместитель директора по клинической работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-3612-1889*.
Контактная информация: *Николаева Светлана Викторовна, e-mail: nikolaeva008@list.ru*.
Прозрачность финансовой деятельности: *авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах*.
Конфликт интересов *отсутствует*.
Статья поступила *03.11.2021*.
Поступила **после рецензирования** *30.11.2021*.
Принята в печать *23.12.2021*.

ABOUT THE AUTHORS:
Svetlana V. Nikolaeva — *C. Sc. (Med.), senior researcher of the Clinical Division of Infectious Disorders, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3880-8112*.
Ekaterina V. Kanner — *Dr. Sc. (Med.), senior researcher of the Clinical Division of Infectious Disorders, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3204-1846*.
Ekaterina K. Shushakova — *junior researcher of the Clinical Division of Infectious Disorders, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2619-9110*.
Antonina A. Ploskireva — *Dr. Sc. (Med.), Deputy Director for Clinical Work, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; professor of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3612-1889*.
Contact information: *Svetlana V. Nikolaeva, e-mail: nikolaeva008@list.ru*.
Financial Disclosure: *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned*.
There is no **conflict of interests**.
Received *03.11.2021*.
Revised *30.11.2021*.
Accepted *23.12.2021*.