

Опыт применения пробиотика, содержащего *Lactobacillus reuteri* В-9448, у детей с острыми инфекционными гастроэнтеритами

Горбунов С. Г.^{1,2}, Гончар Н. В.^{4,5}, Бицужева А. В.^{1,3}

¹ ГБУЗ Московской области «НИКИ детства Минздрава Московской области», (ул. Большая Серпуховская, д. 62, г. Москва, 115093, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 123995, Россия)

³ ГБУЗ МО «Красногорская городская больница № 2» Минздрава Московской области, (ул. Военный городок Павшино, д. 2В, г. Красногорск, 143405, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», (ул. Профессора Попова, д. 9 лит. А, г. Санкт-Петербург, 197022, Россия)

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Кирочная, д. 15, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия)

Резюме

Для переписки:
Горбунов
Сергей Георгиевич
e-mail:
gsgsg70@mail.ru

В статье изложены литературные данные о взаимосвязи нарушений желудочно-кишечного тракта с его микробиотой при острых кишечных инфекциях, а также приведены сведения о различных полезных свойствах пробиотического микроорганизма *Lactobacillus reuteri*, среди которых антагонистическое воздействие на патогенных и условно-патогенных возбудителей, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Показана клиничко-лабораторная эффективность применения пробиотика,

содержащего штамм *Lactobacillus reuteri* В-9448, у детей с острыми инфекционными гастроэнтеритами, госпитализированными в стационар. Установлено, что пациенты, получавшие в комплексной терапии указанный пробиотик, провели в стационаре достоверно меньше койко-дней по сравнению с детьми, которым пробиотик не назначался. При этом никаких нежелательных побочных эффектов в группе пациентов, лечившихся *Lactobacillus reuteri* В-9448, зарегистрировано не было, что свидетельствует о его безопасности.

Ключевые слова: острый инфекционный гастроэнтерит, пробиотики, *Lactobacillus reuteri*, дети

EDN: QDRLBM



Experience of using a probiotic containing *Lactobacillus reuteri* B-9448 in children with acute infectious gastroenteritis

S. G. Gorbunov^{1,2}, N. V. Gonchar^{4,5}, A. V. Bitsueva^{1,3}

¹ Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region, (62, Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 115093, Russia)

² “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, (2/1, building 1, Barrikadnaya str., Moscow, 123995, Russia)

³ Krasnogorsk City Hospital № 2 of the Ministry of Healthcare of the Moscow region, (2B, str., Voenny Gorodok, Pavshino, Krasnogorsk, 143405, Russia)

⁴ Children’s Research and Clinical Centre for Infectious Diseases, Federal Medical and Biological Agency of Russia, (9 lit. A, Professora Popova str., St.-Petersbourg, 197022, Russia)

⁵ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, (15, Kirochnaya str., St.-Petersbourg, 191015, Russia)

Summary

The article presents literature data on the relationship of disorders of the gastrointestinal tract with its microbiota in acute intestinal infections, as well as information on various beneficial properties of the probiotic microorganism *Lactobacillus reuteri*, including antagonistic effects on pathogenic and opportunistic pathogens, anti-inflammatory and immunomodulatory effects. The clinical and laboratory effectiveness of the use of a probiotic containing the

Lactobacillus reuteri B-9448 strain in children with acute infectious gastroenteritis hospitalized. It was found that patients who received this probiotic in complex therapy spent significantly fewer bed days in the hospital compared to children who were not prescribed probiotic. At the same time, no undesirable side effects were registered in the group of patients treated with *Lactobacillus reuteri* B-9448, which indicates its safety.

Corresponding author:

Sergey G. Gorbunov

e-mail:

gsgsg70@mail.ru

Keywords: acute infectious gastroenteritis, probiotics, *Lactobacillus reuteri*, children

Введение

Острые инфекционные гастроэнтериты являются одними из наиболее частых заболеваний в детском возрасте. Так по данным Роспотребнадзора в Москве за 2022 год среди пациентов с рождения до 17 лет включительно было зарегистрировано 10100 случаев острых кишечных инфекций (ОКИ) установленной этиологии и 19428 случаев ОКИ, возбудители которых остались не верифицированы. При этом значительная часть этих заболеваний манифестировала по типу гастроэнтерита, поскольку именно в таком виде протекает ротавирусная и норовирусная инфекции, другие вирусные диареи, преобладающие в структуре ОКИ, а также до 25–30% некоторых бактериальных ОКИ (эшерихиоз, кампилобактериоз, сальмонеллез) [1].

Проблема острых инфекционных гастроэнтеритов среди детей и подростков заключается не только в их значительной распространенности, но и в том, что до 20–25% заболеваний имеют негладкое течение, в результате чего формируется или обостряется имевшаяся ранее патология со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – вторичная лактазная недостаточность, синдром раздраженного кишечника, реактивная панкреатопатия, пищевая непереносимость и пр. Как правило, неблагоприятным фоном при этом являются нарушения микробиома кишечника, которые могут усугубляться после перенесенного острого инфекционного гастроэнтерита [2].

Нормализации качественного и количественного состава микрофлоры ЖКТ, предотвращая неблагоприятные исходы ОКИ, а в случае их развития корректируя имеющиеся нарушения, традиционно способствуют пробиотики. Они также применяются и для лечения в острый период заболевания согласно действующим нормативным документам [3]. При этом необходимо иметь в виду, что не каждый пробиотический штамм имеет высокий профиль клинической эффективности и безопасности с позиций доказательной медицины, поэтому при выборе пробиотика следует учитывать его индивидуальные

свойства для обеспечения успеха таргетного применения [4].

Одним из наиболее перспективных пробиотиков для лечения ОКИ и профилактики их последствий является, на наш взгляд, *Lactobacillus reuteri*. Этот вид был идентифицирован еще в 1960-х годах [5]. До 1980 г. его относили к виду *Lactobacillus fermentum* II биотипа. Впервые *Lactobacillus reuteri* выделили из грудного молока женщин Перу, живущих в Андах. Человеческий организм, в частности ЖКТ, начиная с периода рождения, является естественной средой обитания *Lactobacillus reuteri* [6].

Данный микроорганизм в процессе своей жизнедеятельности путем ферментации образует полиненасыщенные летучие короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) – масляную, уксусную и молочную. Процесс сопровождается выделением углекислого газа и этанола, что создает низкий pH в просвете кишечника [7]. Уксусная кислота ингибирует активность дрожжей, грибов и некоторых видов микроорганизмов, а углекислый газ и перекись водорода оказывают противомикробное действие на патогенные микроорганизмы [8].

Lactobacillus reuteri синтезирует несколько совершенно уникальных веществ, одним из которых является реутерин, образующийся в толстой кишке из глицерина [9]. Реутерин, или β-гидроксипропионовый альдегид, – молекула небольших размеров, обладающая уникальными противомикробными свойствами, провоцирующая окислительный стресс в определенных микроорганизмах. Именно с продукцией реутерина связывают защитную функцию *Lactobacillus reuteri* при многочисленных заболеваниях. Реутерин в концентрациях 10–30 мг/мл способен ингибировать рост *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *Helicobacter pylori*, а также ряда грибов, включая дрожжевые, простейших, вирусов и других микроорганизмов в течение 30–90 минут, не влияя на концентрацию лактобацилл в кишечнике [10].

Ещё один уникальный продукт жизнедеятельности *Lactobacillus reuteri* – реутерициклин, представляющий собой циклическую тетрамовую кислоту, активную в первую очередь относительно бактериальной мембраны грамположительных организмов. Реутерициклин обладает антибактериальной активностью, в связи с чем его относят к группе антибиотикоподобных веществ [11]. Важным свойством реутерициклина является его активность к метициллин-резистентному золотистому стафилококку (MRSA) и *Clostridioides difficile* – основному возбудителю антибиотико-ассоциированной диареи.

Lactobacillus reuteri в процессе своей жизнедеятельности активно вырабатывает гистамин, который является мощным противовоспалительным фактором, ингибируя фактор некроза опухоли α (ФНО α). Кроме того, этот пробиотический микроорганизм повышает уровень противовоспалительного цитокина интерлейкина-10, что в свою очередь каскадно влияет на снижение уровня

провоспалительного цитокина интерлейкина-17 у пациентов с поражением кожи и слизистых, в том числе ЖКТ [12]. Применение *Lactobacillus reuteri* ведёт к снижению воспаления преимущественно в толстой кишке, что прямо коррелирует с уровнем фекального кальпротектина [13].

Данный представитель нормофлоры активирует CD4+ клетки и координирует другие Т-лимфоциты для регуляции иммунного ответа, а также стимулирует синтез секреторного IgA, подавляет адгезию бактерий и вирусов к эпителиальным клеткам и нейтрализует токсины в ЖКТ [14]. Многолетнее применение *Lactobacillus reuteri* в клинической практике не выявило каких-либо побочных эффектов, в том числе у недоношенных детей [15, 16].

Исходя из перечисленных выше данных, целью нашего исследования явилось определение клинической эффективности пробиотика, содержащего штамм *Lactobacillus reuteri* B-9448, у детей с острыми инфекционными гастроэнтеритами.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением в детском инфекционном отделении ГБУЗ МО «Красногорская городская больница № 2» Минздрава Московской области находилось 28 детей в возрасте от 3 до 17 лет (14 мальчиков и 14 девочек), госпитализированных по поводу острого инфекционного гастроэнтерита и получавших наряду со стандартной терапией пробиотик «Реутери ЭКОлаб» (ЗАО «ЭКОлаб», Россия), содержащий штамм *Lactobacillus reuteri* B-9448, среднецепочечные и каприл/каприновые триглицериды, по 0,25 мл 2 раза/сутки (эквивалентно $2,0 \times 10^8$ КОЕ) во время еды per os в течение 5 дней. Группу сравнения составили 28 детей сопоставимых по возрасту и полу с группой наблюдения, которым было назначено только стандартное лечение без пробиотика.

Критериями включения в исследование для пациентов обеих групп являлись: возраст от 3 до 17 лет, отсутствие хронической патологии, в том числе со стороны ЖКТ, неприменение

пробиотиков в течение 1 месяца до развития настоящего заболевания, наличие добровольного информированного согласия с возможностью выхода из исследования на любом этапе. Критерии исключения – развитие нежелательных побочных эффектов пробиотика, нежелание продолжать участие в исследовании.

Всем детям и подросткам проводились сбор жалоб и анамнеза, ежедневный осмотр врача-инфекциониста, клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, анализ крови на кислотно-щелочное состояние (КЩС), копрологическое исследование, бактериологический посев кала, по показаниям ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием $M \pm m$ и сравнения независимых выборок с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни и χ^2 -критерия Фишера.

Результаты

Изучение анамнеза пациентов показало, что все они были вакцинированы согласно Национальному календарю профилактических прививок, только 10,7±5,8% из них имели отягощенный аллергоанамнез и 64,3±9,1% имели контакт с больным ОКИ (чаще в семье, реже в детском саду, школе или колледже). Поступали в стационар дети в среднем на 1,6±0,2 сутки от начала заболевания, т.е. в ранние сроки.

Клиническая картина острого инфекционного гастроэнтерита характеризовалась у всех детей симптомами интоксикации

(слабость, адинамия, снижение аппетита) и обезвоживания (сухость губ, языка, кожи, жажда), рвотой (в среднем 7,0±3,0 раз/сутки), болями в животе, водянистой диареей с частотой до 5,0±2,0 раз/сутки в среднем. Снижение тургора мягких тканей отмечалось у 92,9±4,9%, олигурия и лихорадка (преимущественно фебрильная в среднем 38,0±1,0°C) – у 78,6±7,8%, метеоризм – у 67,9±8,8% пациентов (рис. 1). Осложнение в виде мезаденита развилось у 39,3% детей. Кислый запах испражнений был в 64,3±9,1% случаев, при этом в стуле наблюдались примеси слизи

Рисунок 1.
Частота развития
симптомов острого
инфекционного га-
строэнтерита у детей.
Figure 1.
Frequency of symptoms
of acute infectious gas-
troenteritis in children.
Примечание / Note:
* – p<0,001 по
χ²-критерию Фишера
/ p<0,001 by χ² Fisher's
criterion

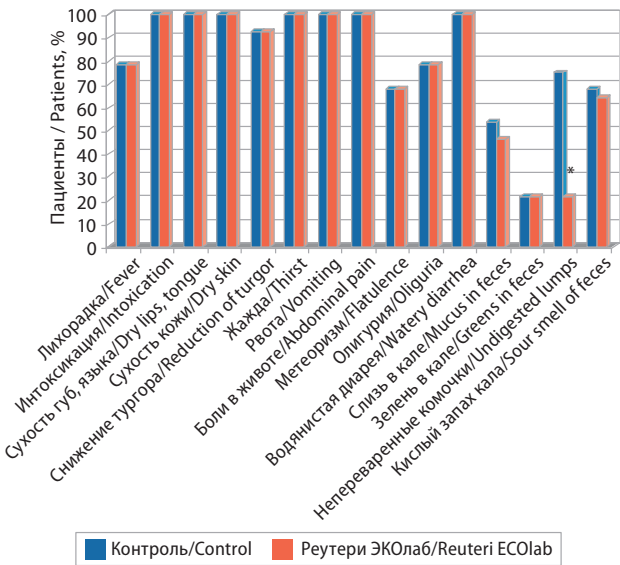
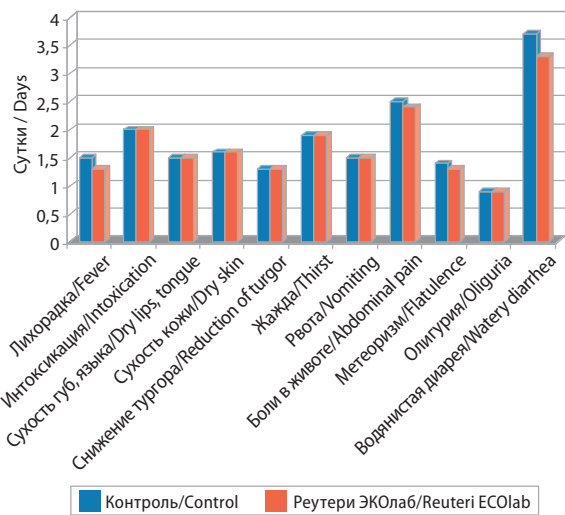


Рисунок 2.
Длительность симпто-
мов острого инфекци-
онного гастроэнтери-
та у детей.
Figure 2.
Duration of symptoms
of acute infectious gas-
troenteritis in children.
Примечание / Note:
* Достоверных разли-
чий нет / There are no
significant differences



(46,4±9,4%) и зелени (21,4±7,8%). По перечисленным выше показателям статистически значимых различий между группами не зарегистрировано. Достоверные различия касались наличия непереваренных комочков в стуле, которые отмечались у 75,0±8,2% пациентов группы сравнения, тогда как в группе наблюдения они были лишь у 21,4±7,8% ($p<0,001$ по χ^2 -критерию Фишера).

Гемограмма при поступлении в стационар характеризовалась наличием лейкоцитоза в 53,6±9,4%, нейтрофилия – в 64,3±9,1%, лимфоцитоза – в 3,6±3,5% и моноцитоза – в 21,4±7,8% случаев; при этом средние значения данных показателей составили, соответственно, $9,8\pm4,6\times10^9/\text{л}$, $71,8\pm17,9\%$, $20,2\pm14,9\%$ и $6,1\pm3,8\%$. К моменту выписки лейкоцитоз отмечался у 7,1±4,9, нейтрофилия – у 10,7±5,8%, лимфоцитоз – у 53,6±9,4% и моноцитоз – у 17,9±7,2% детей при средних значениях, соответственно, $5,8\pm1,6\times10^9/\text{л}$, $39,9\pm14,0\%$, $47,7\pm16,7\%$ и $7,8\pm2,4\%$ (таб. 1).

С-реактивный белок (СРБ) на момент госпитализации был незначительно повышен в $60,7\pm9,2\%$ при среднем значении $12,7\pm3,1$ мг/л, а после завершения курса лечения оставался таковым в $25,0\pm8,2\%$ случаев, достигая в среднем $4,2\pm1,3$ мг/л, что соответствовало норме. Копрограмма (таб. 2) характеризовалась кислой рН кала в $89,3\pm5,8\%$ случаев, наличием слизи ($75,0\pm8,2\%$), мышечных волокон ($67,9\pm8,8\%$), жирных кислот ($28,6\pm8,5\%$), крахмала ($50,0\pm9,4\%$), непереваренной клетчатки ($25,0\pm8,2\%$), йодофильной флоры ($3,6\pm3,5\%$), лейкоцитов ($35,7\pm9,1\%$) и эритроцитов ($3,6\pm3,5\%$). По лабораторным данным достоверных различий между группами выявлено не было.

Также не наблюдалось статистически значимых различий между группами относительно длительности основных клинических симптомов заболеваний (рис. 2). Так лихорадка в среднем отмечалась в течение $1,3\pm0,2$, интоксикация – $2,0\pm0,2$, сухость губ, языка

Показатель %	Контроль n=28	Реутери ЭКОлаб n=28	
Лейкоцитоз при поступлении	60,7±9,2	53,6±9,4	Leukocytosis upon admission
Лейкоцитоз в динамике	10,7±5,8	7,1±4,9	Leukocytosis in dynamics
Нейтрофилия при поступлении	67,9±8,8	64,3±9,1	Neutrophilosis upon admission
Нейтрофилия в динамике	10,7±5,8	10,7±5,8	Neutrophilosis in dynamics
Лимфоцитоз при поступлении	3,6±3,5	3,6±3,5	Lymphocytosis upon admission
Лимфоцитоз в динамике	46,4±9,4	53,6±9,4	Lymphocytosis in dynamics
Моноцитоз при поступлении	21,4±7,8	21,4±7,8	Monocytosis upon admission
Моноцитоз в динамике	28,6±8,5	17,9±7,2	Monocytosis in dynamics
	Control n=28	Reuteri ECOLab n=28	Indicator %

Таблица 1
Гемограмма у детей с острым инфекционным гастроэнтеритом
Table 1
Hemogram in children with acute infectious gastroenteritis
Примечание / Note:
Достоверных различий нет / There are no significant differences

Показатель %	Контроль n=28	Реутери ЭКОлаб n=28	
Кислая рН кала	89,3±5,8	89,3±5,8	Acidic pH of feces
Слизь	75,0±8,2	75,0±8,2	Mucus
Мышечные волокна	67,9±8,8	67,9±8,8	Muscle fibers
Жирные кислоты	28,6±8,5	28,6±8,5	Fatty acids
Крахмал	46,4±9,4	50,0±9,4	Starch
Непереваренная клетчатка	25,0±8,2	25,0±8,2	Undigested fiber
Йодофильная флора	7,1±4,9	3,6±3,5	Iodophilic flora
Лейкоциты	32,1±8,8	35,7±9,1	Leukocytes
Эритроциты	0,0±0,0	3,6±3,5	Erythrocytes
	Control n=28	Reuteri ECOLab n=28	Indicator %

Таблица 2
Копрограмма у детей с острым инфекционным гастроэнтеритом
Table 2
Coprogram in children with acute infectious gastroenteritis
Примечание / Note:
Достоверных различий нет / There are no significant differences

и кожи – $1,5 \pm 0,1$, снижение тургора мягких тканей – $1,3 \pm 0,1$, жажда – $1,9 \pm 0,1$, олигурия – $0,9 \pm 0,1$, рвота – $1,5 \pm 0,1$, диарея – $3,3 \pm 0,3$, боли в животе – $2,4 \pm 0,2$ и метеоризм – $1,3 \pm 0,2$ суток. Однако пациенты, получавшие в комплексе лечебных мероприятий дополнительно пробиотик, содержащий штамм *Lactobacillus*

reuteri B-9448, провели в стационаре достоверно меньшее количество койко-дней – $5,1 \pm 0,2$ против $5,8 \pm 0,2$ ($p < 0,05$ по критерию Манна-Уитни). Ни у одного ребенка при проведении исследования не было зарегистрировано каких-либо нежелательных побочных действий указанного пробиотика.

Обсуждение

Полученные нами данные в целом согласуются с результатами других авторов, посвященных изучению клинической эффективности *Lactobacillus reuteri* у детей с ОКИ. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании P. Gutierrez-Castrellon et al. (2014) показано, что назначение этого пробиотика значительно снижало частоту и продолжительность диареи у дошкольников [17]. Эксперты Всемирной Гастроэнтерологической Организации отмечают, что применение *Lactobacillus reuteri* доказало свою эффективность в снижении тяжести и длительности острой инфекционной диареи у детей примерно на 1 сутки по сравнению с контролем. Данные мета-анализов подчеркивают не только клиническую эффективность,

но и безопасность этого пробиотического микроорганизма, что подтверждено и в настоящей работе. Полученные результаты свидетельствуют о большей эффективности *Lactobacillus reuteri* при вирусных диареях по сравнению с бактериальными или паразитарными диареями в детском возрасте [18]. Положительное влияние на течение заболевания очевидно обусловлено биологическими свойствами этого пробиотика, способствующего нормализации состава микробиоты ЖКТ и усилению колонизационной резистентности к различным бактериям и вирусам, адгезии возбудителей и их токсинов с последующим выведением из организма, активации противовоспалительных цитокинов и обладающего иммуномодулирующим действием [14, 19].

Заключение

Учитывая то обстоятельство, что включение в комплексную терапию острых инфекционных гастроэнтеритов пробиотика, содержащего штамм *Lactobacillus reuteri* B-9448, способствует уменьшению в кале непереваренных

комочков и сокращению сроков госпитализации пациентов в возрасте от 3 до 17 лет при отсутствии нежелательных побочных эффектов, можно рекомендовать БАД «Реутери ЭКОлаб» для лечения этих заболеваний.

ЗАЯВЛЕНИЕ О КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ

Исследование выполнено при поддержке ЗАО «ЭКОлаб» (Россия), безвозмездно предоставившего пробиотик, которому была предоставлена возможность ознакомиться с предварительной версией этой публикации на предмет фактической точности, но авторы несут полную ответственность за окончательное содержание и интерпретацию.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The study was carried out with the support of CJSC «ECOLab» (Russia), which provided the probiotic without compensation, which was given the opportunity to get acquainted with the preliminary version of this publication for factual accuracy, but the authors are fully responsible for the final content and interpretation.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья написана на основании собственного исследования, не финансировалась спонсорами и не является частью гранта.

FUNDING SOURCE

This article was written based on our own research, and was not funded by sponsors and is not part of a grant.

Горбунов Сергей Георгиевич, д.м.н., заведующий отделом детских инфекционных заболеваний; профессор кафедры детских инфекционных болезней

Гончар Наталья Васильевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела кишечных инфекций; профессор кафедры педиатрии и неонатологии

Бицеева Аида Владимировна, заведующая детским инфекционным отделением; научный сотрудник отдела детских инфекционных заболеваний

Sergey G. Gorbunov, MD, head of the department of children's infectious diseases; professor of department children's infectious diseases; ORCID: 0000-0001-6335-0487, Scopus Author ID: 57193925691

Natalya V. Gonchar, MD, leading researcher at the research department of intestinal infections; professor of department of paediatrics and neonatology; ORCID: 0000-0002-5938-2934, Scopus Author ID: 55813585500, Researcher ID: O-7896-2014

Aida V. Bitsueva, head of the children's infectious diseases department; researcher of the department of children's infectious diseases; ORCID: 0000-0002-1505-0890

Литература | References

1. Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rosпотребнадзор) in Moscow [Information on infectious and parasitic diseases for 2022. Form No 2.]. (In Russ.)
Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за 2022 г. Форма № 2. Управление Роспотребнадзора по г. Москве.
2. Mazankova L.N., Rybalchenko O.V., Nikolayeva I.V. [Microdysbiosis and endogenous infections (a guide for doctors)]. Moscow, 2018, 336 p. (In Russ.)
Мазанкова Л.Н., Рыбальченко О.В., Николаева И.В. Микродисбиоз и эндогенные инфекции (руководство для врачей). М.: 2018. – С. 336.
3. IPO EASID, Association of Infectious Disease Doctors of St. Petersburg and Leningrad Region. [Rotavirus gastroenteritis in children (clinical recommendations)]. Moscow, 2023, 45 p. (In Russ.)
Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням, Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Ротавирусный гастроэнтерит у детей (клинические рекомендации). М.: 2023. – С. 45.
4. Zakharova I.N., Dmitriyeva Yu.A. The intestinal microbiota and use of probiotics from the position of evidence-based medicine. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. 2016; 4: 24–28. (In Russ.)
Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Кишечная микробиота и применение пробиотиков с позиции доказательной медицины. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2016; 4: 24–28.
5. Sarra P.G., Dellaglio F., Bottazzi V. Genetic heterogeneity among *Lactobacillus acidophilus* strains. *Syst. Appl. Microbiol.* 1985; 6: 86–99.
6. Reuter G. The *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* Microflora of the Human Intestine: Composition and Succession. *Curr Issues Intest Microbiol.* 2001 Sep;2(2):43–53. PMID: 11721280.
7. 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: 10.3402/mehd.v12i4.8196.
8. Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Sugyan N.G., Sannikova T.N., Kuchina A.E., Sazanova Yu.O. What do we know today about *Lactobacillus reuteri*? *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(2):163–169. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-163-169.
Захарова И.Н., Бережная И.В., Сугян Н.Г. и др. Что мы знаем сегодня о *Lactobacillus reuteri*? Медицинский совет. 2018; 2: 163–169. doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-163-169.
9. Afonyushkin V.N., Filipenko M.L., Shirshova A.N., Maslov O.G. [Mechanisms of biological activity of the *Lactobacillus reuteri* – reuterin system]. *Problemy. Suzhdeniya*. 2013; 4: 70–75. (In Russ.)
Афонюшкин В.Н., Филипенко М.Л., Ширшова А.Н., Маслов О.Г. Механизмы биологической активности системы *Lactobacillus reuteri* – реутерин. Проблемы. Суждения. 2013; 4: 70–75.
10. Axelsson L.T., Chung T.C., Dobrogosz W.J., Lindgren S.E. Production of a broad spectrum antimicrobial substance by *Lactobacillus reuteri*. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 1989; 2: 131–136.
11. Hölzel A., Gänzle M.G., Nicholson G.J., Hammes W.P., Jung G. The First Low Molecular Weight Antibiotic from Lactic Acid Bacteria: Reutericyclin, a New Tetramic Acid. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2000 Aug 4;39(15):2766–2768. PMID: 10934421.
12. Castiblanco G.A., Yucel-Lindberg T., Roos S., Twetman S. Effect of *Lactobacillus reuteri* on cell viability and PGE2 production in human gingival fibroblasts. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. 2017; 9(Issue 3): 278–283. doi: 10.1007/s12602-016-9246-6.
13. Savino F., Zakharova I.N. Diagnosis and treatment of infantile colic: the experts ESPGHAN opinion. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. 2016; 2: 10–17. (In Russ.)

- Савино Ф., Захарова И. Н. Диагностика и лечение младенческих кишечных колик: мнение экспертов ESPGHAN. Consilium Medicum. Педиатрия. 2016; 2: 10–17.
14. 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.
15. 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 Oct;74(19):6032–40. doi: 10.1128/AEM.00991–08.
16. Ukraintsev S.E., Korniyenko E.A., Kafarskaya L.I., Dubrovskaya M.I. Microbes inside our bodies: casual companions, or prerequisite for our survival? Or why probiotics are needed in infant formulae. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2020; 99 (6): 163–171. (In Russ.) doi: 10.24110/0031–403X-2020–99–6–163–171.
- Украинцев С.Е., Корниенко Е.А., Кафарская Л.И., Дубровская М.И. Микробы внутри нас: случайные попутчики или условие нашего выживания? Или зачем нужны пробиотики в детских молочных смесях. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99(6): 163–171. doi: 10.24110/0031–403X-2020–99–6–163–171.
17. 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): 904–909. doi: 10.1542/peds.2013–0652.
18. Probiotics and prebiotics. WGO. Practical recommendations. 2008.
19. Komarova O.N. Efficacy of *Lactobacillus reuteri* in clinical practice. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2021;4(3):277–283 (in Russ.). doi: 10.32364/2618–8430–2021–4–3–277–283.
- Комарова О.Н. Эффективность применения *Lactobacillus reuteri* в клинической практике. РМЖ. Мать и дитя. 2021; 4(3): 277–283.