

Пробиотики и пробиотические продукты при заболеваниях кишечника у детей

А.И.Хавкин¹, М.М.Гурова^{2,3}, В.П.Новикова³, А.Ю.Вашура⁴

¹Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е.Вельтищева
Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова,
Москва, Российская Федерация;

²Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Белгород, Российская Федерация;

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁴Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
им. Дмитрия Рогачёва, Москва, Российская Федерация

В статье приведен анализ современных представлений о пробиотических препаратах и пробиотических продуктах детского питания, определен круг патологических состояний органов пищеварения у детей, при которых целесообразно их использование, и механизмы защитного действия. Особый акцент сделан на показания к использованию пробиотиков согласно критериям доказательной медицины. Значительная часть материала посвящена позитивной роли пробиотического штамма *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* при лечении и профилактике гастроэнтерологической патологии у детей, как в составе фармакологических лекарственных препаратов, так и обогащенных продуктов детского питания.
Ключевые слова: кишечная микробиота, дисбиоз, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, пробиотики, пробиотические продукты детского питания

Для цитирования: Хавкин А.И., Гурова М.М., Новикова В.П., Вашура А.Ю. Пробиотики и пробиотические продукты при заболеваниях кишечника у детей. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(6): 97–105. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-6-97-105

Probiotics and probiotic products for children with intestinal disorders

A.I.Khavkin¹, M.M.Gurova^{2,3}, V.P.Novikova³, A.Yu.Vashura⁴

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow Moscow, Russian Federation;

²Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation;

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation;

⁴Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
Moscow, Russian Federation

This article outlines current concepts of probiotic drugs and probiotic foods for children, provides the list of gastrointestinal disorders in children that can be considered as indications for probiotics, as well as their mechanism of action. Particular attention is paid to probiotic use according to the criteria of evidence-based medicine. The review also focuses on the positive role of the probiotic strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* in the treatment and prevention of gastroenterological disorders in children, both as part of pharmacotherapy and enriched food products.

Key words: intestinal microbiota, dysbiosis, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, probiotics, probiotic foods for children

For citation: Khavkin A.I., Gurova M.M., Novikova V.P., Vashura A.Yu. Probiotics and probiotic products for children with intestinal disorders. Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics). 2022; 17(6): 97–105. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-6-97-105

Для корреспонденции:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е.Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, 2

Телефон: (495) 483-4192

E-mail: gastropedclin@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7308-7280

Статья поступила 21.10.2022 г., принята к печати 28.12.2022 г.

For correspondence:

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Department of Gastroenterology, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University

Address: 2 Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russian Federation

Phone: (495) 483-4192

E-mail: gastropedclin@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7308-7280

The article was received 21.10.2022, accepted for publication 28.12.2022

Пробиотики – живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватной дозе оказывают положительное влияние на макроорганизм путем качественного изменения состава кишечной флоры [1, 2]. Термин «пробиотики» был предложен Lilly D.M. и Stillwell R.H. в 1960-х гг. [3], а в 1974 г. Parker R.B. придал ему современную трактовку [4].

О пользе пробиотиков было известно еще с древних времен. Порядка 2000 лет назад, в Риме в 76 г. н. э., Плиний старший использовал кисломолочные продукты для лечения диареи. В 1906 г. Анри Тиссье отмечено, что значительное присутствие бифидобактерий в стуле обеспечивает защиту от развития диареи у детей [5]. А в 1908 г. Илья Мечников, возглавлявший в это время «русскую» лабораторию в институте Пастера в Париже, лауреат Нобелевской премии по медицине и физиологии, продемонстрировал пользу ферментированного йогурта (*Lactobacillus bulgaricus*) для здоровья человека [6].

Пробиотики могут быть зарегистрированы как в качестве пищевых добавок, так и лекарств, в зависимости от эффективности и данных по безопасности, предоставляемых производителями для оценки органами здравоохранения [7]. Эти биологические препараты доступны в капсулах, таблетках, пакетиках или порошках, а также содержатся в различных кисломолочных продуктах и смесях для вскармливания младенцев; кроме того, пробиотические продукты могут содержать один вид микроорганизмов или микс нескольких штаммов [8–11]. В научном сообществе пробиотики обозначаются согласно номенклатуре, на основании их рода, вида, и буквенно-цифрового обозначения, например *Lactobacillus acidophilus* (LA-5), *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12), *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, *Lactobacillus casei* DN-114 001 и др.

Тысячи штаммов бактерий изучались для возможного выявления их пробиотических свойств, в том числе различные *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, которые являются представителями кишечной нормофлоры, а также *S. boulardii* и некоторые *Bacillus*. Установлено, что эффект любых бактерий является штамм-специфическим, а результаты полученных исследований относятся только к определенному штамму [4, 7, 10, 11]. Критерии для использования пробиотиков были предложены в работе Borchers A.T. et al. (2009) и основаны на постулатах, сформулированных более ста лет назад лауреатом Нобелевской премии по физиологии и медицине Робертом Кохом. Вот эти семь критериев:

- 1) пробиотические микроорганизмы должны быть полностью генетически идентифицированы: род, вид и штамм;
- 2) бактерии не должны обладать никакими болезнетворными эффектами и токсичностью, не должны быть связаны с заболеванием или носить гены антибиотикорезистентности;
- 3) бактерии должны быть жизнеспособными и стабильными (хотя бы некоторое время) в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и устойчивы к кислотам, желчи и пищеварительным ферментам;
- 4) бактерии должны адгезироваться на поверхности и колонизировать кишечник (хотя бы некоторое время);
- 5) препарат должен быть стабильным в течение всего процесса обработки и хранения;
- 6) препарат должен содержать достаточное количество жизнеспособных микроорганизмов;
- 7) препарат должен пройти испытания *in vivo* и *in vitro*, чтобы доказать пробиотический и клинический эффекты [12].

Основные изученные механизмы защитного эффекта пробиотиков включают прямое конкурентное взаимодействие с патогенами в слизистой оболочке и эпителии кишечника; укрепление эпителиального барьера кишечника и модуляцию иммунной системы как следствие восстановления нормальной микрофлоры кишечника [13]; подавление патогенов (например, *Clostridium difficile*) или условных патогенов через антисекреторное действие [14]; эпигенетическую стимуляцию синтеза муцинов; синтез бактериоцинов и других антимикробных молекул; восстановление тесных связей между энтероцитами (путем восстановления проницаемости кишечника); иммунологическую секрецию дефензинов; взаимодействие с дендритными клетками, Толл-подобными рецепторами (TLRs) и внутриклеточными воспалительными процессами; активацию макрофагов и естественных киллеров (NK) [15]; стимуляцию кишечника-ассоциированной лимфоидной ткани [16]; стимуляцию врожденного и приобретенного иммунитета с участием иммуноглобулинов и цитокинов [17]. Механизмы действия пробиотиков представлены в табл. 1.

В последние годы в мире [18, 20] и в нашей стране значительно возрос интерес к изучению микробиома и применению пробиотиков у детей с гастроэнтерологическими заболеваниями [21–23]. В 2015 г. группа латиноамериканских экспертов [19] проанализировала литературные данные по применению пробиотиков у детей от 0 до 18 лет за период с февраля 1965 г. по октябрь 2004 г. согласно критериям

Действие / Action	Механизм / Mechanism
Иммуномодуляция / Immunomodulation	Увеличение количества иммуноглобулин-секретирующих клеток в слизистой оболочке кишечника. Облегчение транспортировки антигенов в подслизистый слой к лимфоцитам, обеспечивающим непосредственные иммунные реакции / Increase the number of immunoglobulin-producing cells in the intestinal mucosa. Facilitate antigen transport into the submucosal layer to lymphocytes that ensure immune responses
Антибактериальное действие / Antibacterial activity	Производство антибактериальных веществ. Действия против патогенных микроорганизмы (кишечная палочка, <i>C. difficile</i> и сальмонеллы) / Production of antibacterial substances. Activity against pathogenic microorganisms (such as <i>E. coli</i> , <i>Clostridium difficile</i> , and <i>Salmonella</i>)
Конкурентное взаимодействие / Competitive interaction	Конкуренция с адгезией патогенных микроорганизмов к слизистой оболочке кишечника. Колонизация кишечника полезными бактериями / Competitive adhesion to the intestinal mucosa with pathogenic microorganisms. Colonization of the intestine by beneficial bacteria

доказательной медицины [24, 25]. Рекомендации экспертов представлены в табл. 2.

Особый интерес вызывает применение в профилактике и лечении гастроэнтерологических заболеваний у детей одного из самых изученных пробиотиков – штамма *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12. Доказана роль *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12 в профилактике острой инфекционной диареи [26], нозокомиальной [27–29] и антибиотикоассоциированной диареи у детей [30].

Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании детей младшего возраста, находящихся на обследовании в больнице, рандомизировали на группы, получающих стандартные формулы и формулы, обогащенные *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12® и *Streptococcus thermophilus* TH-4® [27]. Длительность наблюдения составила 4447 пациенто-дней в течение 17 мес. Результаты клинического, вирусологического и бактериологического обследования продемонстрировали, что обогащение детских формул BB-12® и *S. thermophilus* TH-4® уменьшает частоту возникновения ротавирусной диареи у младенцев, находящихся в больнице. В многоцентровом исследовании 90 здоровых детей, живущих в детском доме, показано, что прием молочной смеси, содержащей *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12 в течение 4,5 мес. уменьшает коэффициент суточной вероятности и относительный риск развития нозокомиальной диареи, а также ее продолжительность в пересчете на 1 ребенка [28]. При обследовании 201 ребенка детских дошкольных учреждений в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании доказано, что прием молочной смеси, обогащенной *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12 приводит к статистически значимому снижению частоты возникновения диареи и ее продолжительности [29].

Молочная смесь, обогащенная *B. lactis* и *S. thermophilus*, у детей в возрасте 6–36 мес. снижала риск развития антибиотикоассоциированной диареи на 48% [30]. Использование *Bifidobacterium* BB-12® и *L. acidophilus* LA-5® у взрослых пациентов не только снижало риск развития антибиотико-

ассоциированной диареи, но и улучшало переносимость эрадикационных схем для лечения хеликобактериоза, а также результаты эрадикационной терапии [31–35].

Анализ четырех рандомизированных контролируемых исследований эффективности *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12 в профилактике некротизирующего энтероколита у недоношенных младенцев, проведенный в 2010 г., не установил достоверного снижения частоты развития некротизирующего энтероколита 2-й и выше степени и сепсиса на фоне применения пробиотика. Однако назначение *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12 сопровождалось достоверным увеличением содержания в кале бифидобактерий, уменьшением количества представителей условно-патогенной флоры, снижением уровня кальпротектина и pH кала, а также повышением концентрации секреторного IgA и короткоцепочечных жирных кислот и не сопровождалось побочными эффектами [36]. Способность *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12 оказывать положительное влияние на становление местного иммунитета ЖКТ и препятствовать колонизации слизистой оболочки патогенными микроорганизмами требует дальнейшего изучения его эффективности в профилактике развития некротизирующего энтероколита в группе риска у недоношенных детей.

Обзор и мета-анализ не выявили достоверной эффективности пробиотиков в лечении констипации у детей [37]. Однако целый ряд рандомизированных плацебо-контролируемых исследований у взрослых здоровых лиц разного возраста (в том числе молодых лиц и подростков) и у больных с умеренными запорами продемонстрировали положительный эффект молочных продуктов, обогащенных *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12 на частоту и плотность стула [38–41]. Представляется оправданным продолжение изучения влияния пробиотического штамма *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12 на эффективность лечения запоров у детей, поскольку этот штамм влияет на целый ряд патогенетических звеньев констипации. Его характеризует высокая устойчивость в кислой среде и средах с высоким

Таблица 2. Показания к использованию пробиотиков при гастроэнтерологических заболеваниях у детей [18]
 Table 2. Indications for probiotics in children with gastroenterological disorders [18]

Показание / Indication	Штаммы / Strains	Уровень доказательности / Level of evidence
Предупреждение острой инфекционной диареи / Prevention of acute infectious diarrhea	<i>B. lactis</i> BB-12, <i>L. rhamnosus</i> GG (LGG), <i>L. reuteri</i> / <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (LGG), <i>L. reuteri</i>	1b
Предупреждение нозокомиальной диареи / Prevention of nosocomial diarrhea	<i>B. lactis</i> BB-12, <i>B. bifidum</i> , LGG и <i>S. thermophilus</i> / <i>B. lactis</i> BB-12, <i>B. bifidum</i> , LGG, and <i>Streptococcus thermophilus</i>	1b
Лечение антибиотикоассоциированной диареи / Treatment of antibiotic-associated diarrhea	LGG и <i>S. boulardii</i> / LGG and <i>S. boulardii</i> <i>L. reuteri</i>	1a 1b
Предупреждение антибиотикоассоциированной диареи / Prevention of antibiotic-associated diarrhea	LGG и <i>S. boulardii</i> / LGG and <i>S. boulardii</i>	1b
Предупреждение диареи путешественников / Prevention of traveler's diarrhea	<i>S. boulardii</i>	1b
Предупреждение младенческих колик / Prevention of infant colic	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	1a
Лечение младенческих колик / Treatment of infant colic	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	1b
Предупреждение некротического энтероколита новорожденных / Prevention of necrotizing enterocolitis of newborns	<i>B. breve</i> , смесь <i>Bifidobacterium</i> и <i>Streptococcus</i> , LGG, <i>L. acidophilus</i> и <i>L. reuteri</i> DSM 17938 / <i>B. breve</i> , mixture of <i>Bifidobacterium</i> and <i>Streptococcus</i> , LGG, <i>L. acidophilus</i> , and <i>L. reuteri</i> DSM 17938	1a
Индукция и поддержание ремиссии при язвенном колите / Induction and maintenance of remission in ulcerative colitis	VSL#3	1b
Синдром раздраженной кишки / Irritable bowel syndrome	LGG и VSL#3 / LGG and VSL#3	2c

содержанием желчных кислот, с низким содержанием кислорода, стабильность в процессе промышленной переработки; высокая степень адгезии к кишечной слизи у детей и взрослых; высокий колонизационный потенциал; метаболический эффект (снижение pH кала и повышение содержания короткоцепочечных жирных кислот); высокая активность гидролазы желчных кислот; способность ингибировать основные гастроинтестинальные патогены и снижать их адгезию; улучшение барьерной функции кишечного эпителия [42].

Имеются сообщения, что *B. animalis* subsp. *lactis* и другие бифидобактерии эффективны в ликвидации симптомов синдрома раздраженного кишечника (СРК) [43]. Предполагается, что механизм их действия связан с наличием у бифидобактерий ингибиторов протеаз серина [44]. Эти протеазы вызывают чрезмерную стимуляцию кишечных нейронов [45]; их содержание в слизистой оболочке кишечника повышено у больных СРК [46]. Подавление активности сериновых протеаз сопровождается нивелированием симптомов кишечной дисфункции, признаков минимального воспаления, моторно-эвакуаторных нарушений и висцеральной гиперактивности [47]. По данным ряда контролируемых исследований, *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12 обеспечивает выраженный терапевтический эффект при СРК у взрослых пациентов (уровень доказательности С) [48]. В детской популяции такие исследования не проводились.

Результаты многочисленных исследований, доказавших клиническую эффективность и безопасность штамма *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12, послужили основанием для его широкого использования во всем мире в качестве компонента продуктов питания или лекарственных препаратов и пищевых добавок. В 2008 г. штаммам *B. animalis* был присвоен статус QPS (Qualified Presumption of Safety – «статус квалифицированной презумпции безопасности») в Европе (Европейское агентство по безопасности продуктов питания, 2008 г.). Впоследствии Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США придало штамму статус GRAS (Generally Regarded As Safe – «общепризнан как безопасный»), позволяющий использовать этот штамм в качестве ингредиента детских молочных смесей [42, 48, 49]. Синергично действуют штаммы *L. acidophilus* LA-5 и *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12; их эффект связан с ингибированием роста патогенных бактерий посредством следующих механизмов: снижение pH в кишечнике (LA-5 продуцируют молочную кислоту, а BB-12 синтезируют молочную, уксусную и янтарную кислоты); выработка метаболитов, токсичных для патогенных бактерий (H_2O_2); синтез антибактериальных веществ и бактериоцинов (LA-5 за счет продукции ацидоцина и бактериоцина ингибируют рост бактерий и грибов); конкуренция с патогенными бактериями за продукты питания; заполнение адгезивных рецепторов и тем самым ингибирование возможной колонизации других, потенциально опасных микроорганизмов [47].

Назначение пробиотического комплекса, содержащего *S. thermophilus*, *B. lactis*, *L. acidophilus*, 10 мг цинка и 0,3 г фруктоолигосахаридов ежедневно детям с острым гастроэнтеритом достоверно уменьшало длительность заболева-

ния [50]. Имеются сведения о эффективности в лечении ротавирусной диареи у детей только штаммов *L. acidophilus* [51], а также эффективности лечения эпизодов диареи комбинацией *L. acidophilus* и *Bifidobacteria* BB-12 за счет синергичного действия в отношении кишечной палочки [52, 53]. В ряде исследований, проведенных в развивающихся странах, не выявлено влияния штаммов LGG, *L. acidophilus* и *L. bulgaricus* на длительность диареи у детей [54, 55], что, вероятно, связано с наличием различных этиологических факторов в этих исследованиях [56, 57]. Однако большинство мета-анализов заключают, что длительность эпизодов диареи укорачивается на 24 ч (17–30 ч) при назначении штаммов LGG, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. reuteri* и *S. boulardii* [8, 26, 54, 55, 58].

Актуально и изучение эффективности кисломолочных продуктов детского питания, обогащенных пробиотиками, как средства профилактики расстройств пищеварительного тракта, влияния на его проницаемость, резистентность к инфекциям. Например, в результате проспективного открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности «Йогурта питьевого «ФрутоНяня», обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей 8–18 месяцев». Результаты исследования показали, что ежедневное употребление йогурта с пребиотиками и пробиотиками нормализовало состав микрофлоры после антибактериальной терапии, стимулировало синтез секреторного иммуноглобулина А и лизоцима. Авторы исследования рекомендовали включать йогурт «ФрутоНяня» в ежедневное питание здоровых детей старше 8 мес., рацион детей с функциональными нарушениями ЖКТ (запорами) и нарушением состава микрофлоры кишечника, для профилактики нарушений состава микрофлоры кишечника, в острый период респираторных инфекционных заболеваний, а также на этапе реконвалесценции [56–59]. В ходе проведения другого исследования показана информативность использования Брюссельской шкалы форм кала (BITS) для детей раннего возраста (до 48 мес.), преимущество перед Бристольской шкалой форм кала (BSS), использование которой оптимально после 48 мес. жизни. Установлено, что прием кисломолочного пробиотического напитка, содержащего *L. acidophilus* 1×10^7 КОЕ/г и *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12 1×10^6 КОЕ/г, пребиотик инулин, а также цинк, кальций и витамин D₃, в течение 3 мес., начиная с первого дня антибактериальной терапии, способствовал поддержанию стабильности консистенции кала в ходе антибиотикотерапии и в период восстановления после нее, а также протективно влиял на частоту развития желудочно-кишечных расстройств, снижая риск развития ранних и поздних осложнений антибиотикотерапии. Важно отметить, что в процессе исследования ни у одного пациента основной группы не было отмечено побочных реакций на фоне применения пробиотического продукта [60–62].

В заключение следует отметить, что перспективы применения пробиотиков и пробиотических продуктов питания в детской гастроэнтерологии широки: это функциональные заболевания ЖКТ, гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии, инфекционная и антибиотикоассоциированная диарея, патология гепатобилиарного тракта и др.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература

1. Карпеева ЮС, Новикова ВП, Хавкин АИ. Микробиота и болезни человека. Вопросы диетологии. 2020;10(4):45-53. DOI: 10.20953/2224-5448-2020-4-45-53
2. Хавкин АИ, Новикова ВП, Евдокимова НВ. Питание как способ контроля хронического воспаления низкой интенсивности через коррекцию кишечной микробиоты. Вопросы детской диетологии. 2022;20(1):32-41. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-1-32-41
3. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. Science. 1965 Feb 12;147(3659):747-8. DOI: 10.1126/science.147.3659.747
4. Parker RB. Probiotics. The other half of the antibiotics story. 1974.
5. Tissier H. Traitement des infections intestinales par la methode de transformation de la flore bacterienne de l'intestin. C R Soc Biol. 1906;60:359-61.
6. FAO/WHO. Joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food. 2001.
7. ANMAT. Alimentos Funcionales Probióticos. 2010. Available at: http://www.anmat.gov.ar/consumidores/alimentos/alimentos_funcionales_probioticos.pdf
8. Горелов АВ, Захарова ИН, Хавкин АИ, Кафарская ЛИ, Усенко ДВ, и др. Резолюция Совета экспертов «Дисбиоз. Ближайшие и отдаленные последствия нарушения микробиома и варианты их коррекции с помощью пробиотиков». Вопросы практической педиатрии. 2022;17(1):213-221. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-213-221
9. Новикова ВП, Богданова НМ. Пробиотики в терапии заболеваний кишечника у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; (12):78-83.
10. Henriquez Moya M, Moreno C. Probióticos: Legislación en Marcha. Dirección Nacional de Alimentos. Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentos. 2009. Available at: <https://alimentosargentinos.magyp.gob.ar/HomeAlimentos/Publicaciones/revistas/nota.php?id=334>. (In Spanish).
11. WGO. Probióticos y Prebióticos. World Gastroenterology Organisation. 2008. Access: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-russian>
12. Комарова ОН, Хавкин АИ. Взаимосвязь стресса, иммунитета и кишечной микробиоты. Педиатрическая фармакология. 2020;17(1):18-24. DOI: 10.15690/pf.v17i1.2078
13. Indriyani S. Effects of live versus heat-killed probiotics on acute diarrhea in young children. Indriyani Paediatr Indones. 2012;52:249-54. DOI: 10.14238/pi52.5.2012.249-54
14. Хавкин АИ, Комарова ОН. Влияние *Saccharomyces boulardii* на микробиоту кишечника. обзор литературы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;6(142):126-132.
15. Lutgendorff F, Akkermans LM, Söderholm JD. The role of microbiota and probiotics in stress-induced gastro-intestinal damage. Curr Mol Med. 2008 Jun; 8(4):282-98. DOI: 10.2174/156652408784533779
16. Donkor ON, Ravikumar M, Proudfoot O, Day SL, Apostolopoulos V, Paukovic G, et al. Cytokine profile and induction of T helper type 17 and regulatory T cells by human peripheral mononuclear cells after microbial exposure. Clin Exp Immunol. 2012 Feb;167(2):282-95. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04496.x
17. Хавкин АИ. *Lactobacillus rhamnosus* GG и кишечная микробиота. Вопросы детской диетологии. 2018;16(2):42-51. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-2-42-51
18. Vandenplas Y, De Greef E, Devreker T, Veereman-Wauters G, Hauser B. Probiotics and prebiotics in infants and children. Curr Infect Dis Rep. 2013 Jun;15(3):251-62. DOI: 10.1007/s11908-013-0334-4
19. Cruchet S, Furnes R, Maruy A, Hebel E, Palacios J, Medina F, et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. Paediatr Drugs. 2015 Jun;17(3):199-216. DOI: 10.1007/s40272-015-0124-6
20. Vandenplas Y. Probiotics and prebiotics in infectious gastroenteritis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016 Feb;30(1):49-53. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.12.002
21. Бельмер СВ, Разумовский АЮ, Хавкин АИ, Алхасов АБ, Бехтерева МК, Волынец ГВ, и др. Болезни кишечника у детей. Том 1. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2018.
22. Хавкин АИ, Комарова ОН. Пробиотический штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) – опыт и перспективы применения в клинической практике. Вопросы практической педиатрии. 2017;12(5):25-34. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-5-25-34
23. Хавкин АИ, Волынец ГВ, Никитин АВ. Взаимосвязь кишечного микробиома и метаболизма желчных кислот. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(1):53-60. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-1-53-60
24. Хавкин АИ, Комарова ОН. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей и микробиота. Вопросы практической педиатрии. 2017;12(3): 54-62. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-3-54-62
25. Хавкин АИ, Кешишян ЕС. Эффективность пробиотика *Bifidobacterium* штамм DSM N 15954 при функциональных нарушениях пищеварения у детей раннего возраста: результаты проспективного, открытого, наблюдательного исследования. Вопросы детской диетологии. 2014;12(2):30-36. DOI: 10.20953/1727-5784-2014-2-30-36
26. Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006 May;42(5):454-75. DOI: 10.1097/01.mpg.0000221913.88511.72
27. Комарова ОН, Хавкин АИ. Кисломолочные продукты в питании детей: пищевая и биологическая ценность. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017;62(5):80-86. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-80-86
28. Chouraqui JP, Van Egroo LD, Fichot MC. Acidified milk formula supplemented with *Bifidobacterium lactis*: impact on infant diarrhea in residential care settings. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004 Mar;38(3):288-92. DOI: 10.1097/00005176-200403000-00011
29. Шрайнер ЕВ, Хавкин АИ, Власов ВВ. Микробиоценоз кишечника у больных с рецидивирующей инфекцией *Clostridium difficile*, язвенным колитом и синдромом раздраженной кишки после трансплантации фекальной микрофлоры. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;(7):69-77. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-69-77
30. Шрайнер ЕВ, Морозов ВВ, Хавкин АИ, Власов ВВ, Куликов ВГ, Кольцова СТ. Опыт проведения трансплантации фекальной микробиоты у пациентки с клостридиальной инфекцией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;12(160):80-83. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-160-12-80-83
31. Chatterjee S, Kar P, Das T, Ray S, Ganguly S, Rajendiran C, et al. Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium* BB-12 for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. J Assoc Physicians India. 2013 Oct; 61(10):708-12.
32. De Vrese M, Kristen H, Rautenberg P, Laue C, Schrezenmeir J. Probiotic lactobacilli and bifidobacteria in a fermented milk product with added fruit

- preparation reduce antibiotic associated diarrhea and Helicobacter pylori activity. J Dairy Res. 2011 Nov;78(4):396-403. DOI: 10.1017/S002202991100063X
33. Горелов АВ, Захарова ИН, Макарова СГ, Ших ЕВ, Новик ГА, и др. Обзор материалов экспертного совета «Дифференциальная диагностика диарейного синдрома в зависимости от его патогенеза в практике врача-педиатра, роль пробиотических лекарственных средств в его лечении». Вопросы практической педиатрии. 2022;17(1):207-212. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-207-212
 34. Хавкин АИ, Шрайнер ЕВ, Денисов МЮ, Дервов АА, Горелова ЮС. Трансплантация фекальной микрофлоры при воспалительных заболеваниях кишечника у детей: опыт и перспективы. Вопросы практической педиатрии. 2018;13(3):20-28. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-3-20-28
 35. Комарова ОН, Хавкин АИ. Влияние пребиотиков на пищеварительный тракт. Вопросы практической педиатрии. 2018;13(5):33-39. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-5-33-39
 36. Szajewska H, Guandalini S, Morelli L, Van Goudoever JB, Walker A. Effect of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* supplementation in preterm infants: a systematic review of randomized controlled trials. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010 Aug;51(2):203-9. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181dcd0d93
 37. Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. World J Gastroenterol. 2010 Jan 7;16(1):69-75. DOI: 10.3748/wjg.v16.i1.69
 38. Дубровская МИ, Грязнова ЕИ, Хавкин АИ. Взаимосвязь между эмоциональным состоянием матери во время беременности и функциональными нарушениями пищеварения у ребенка. Вопросы детской диетологии. 2020;18(4):54-61. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-4-54-61
 39. Uchida K, Akashi K, Kusunoki I, Ikeda T, Katano N, Motoshima H, et al. Effect of fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* BB-12® on stool frequency, defecation, fecal microbiota and safety of excessive ingestion in healthy female students. J Nutr Food. 2005;8:39-51.
 40. Nishida S, Gotou M, Akutsu S, Ono M, Hitomi Y, Nakamura T, et al. Effect of yogurt containing *Bifidobacterium lactis* BB-12 on improvement of defecation and fecal microflora of healthy female adults. Milk Sci. 2004;53:71-80.
 41. Matsumoto M, Imai T, Hironaka T, Kume H, Watanabe M, Benno Y. Effect of Yogurt with *Bifidobacterium lactis* LKM 512 in Improving Fecal Microflora and Defecation of Healthy Volunteers. Journal of Intestinal Microbiology. 2001;14:97-102. DOI: 10.11209/jim1997.14.97
 42. Jungersen M, Wind A, Johansen E, Christensen JE, Stuer-Lauridsen B, Eskesen D. The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12(®). Microorganisms. 2014 Mar 28;2(2):92-110. DOI: 10.3390/microorganisms2020092
 43. Park H. Functional gastrointestinal disorders and overlap syndrome in Korea. J Gastroenterol Hepatol. 2011 Apr;26 Suppl 3:12-4. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06644.x
 44. Ivanov D, Emonet C, Foata F, Affolter M, Delley M, Fisseha M, et al. A serpin from the gut bacterium *Bifidobacterium longum* inhibits eukaryotic elastase-like serine proteases. J Biol Chem. 2006 Jun 23;281(25):17246-17252. DOI: 10.1074/jbc.M601678200
 45. Buhner S, Li Q, Vignali S, Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2009 Oct;137(4):1425-34. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.005
 46. Macfarlane S, Woodmansey EJ, Macfarlane GT. Colonization of mucin by human intestinal bacteria and establishment of biofilm communities in a two-stage continuous culture system. Appl Environ Microbiol. 2005 Nov;71(11):7483-92. DOI: 10.1128/AEM.71.11.7483-7492.2005
 47. Осадчук МА, Осадчук ММ. Синдром перекреста функциональной диспепсии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома раздраженного кишечника: оптимизация терапии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2015;23(28):1690-1692.
 48. Wall GC, Bryant GA, Bottenberg MM, Maki ED, Miesner AR. Irritable bowel syndrome: a concise review of current treatment concepts. World J Gastroenterol. 2014 Jul 21;20(27):8796-806. DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8796
 49. Ермоленко К.Д. Возможности патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей. Вопросы практической педиатрии. 2022;17(4):110-116. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-4-110-116
 50. Shamir R, Makhoul IR, Etzioni A, Shehadeh N. Evaluation of a diet containing probiotics and zinc for the treatment of mild diarrheal illness in children younger than one year of age. J Am Coll Nutr. 2005 Oct;24(5):370-5. DOI: 10.1080/07315724.2005.10719487
 51. Simakachorn N, Pichaiapat V, Rithipornpaisarn P, Kongkaew C, Tongpradit P, Varavithya W. Clinical evaluation of the addition of lyophilized, heat-killed *Lactobacillus acidophilus* LB to oral rehydration therapy in the treatment of acute diarrhea in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000 Jan;30(1):68-72. DOI: 10.1097/00005176-200001000-00020
 52. Bernet MF, Brassard D, Neeser JR, Servin AL. *Lactobacillus acidophilus* LA 1 binds to cultured human intestinal cell lines and inhibits cell attachment and cell invasion by enterovirulent bacteria. Gut. 1994 Apr;35(4):483-9. DOI: 10.1136/gut.35.4.483
 53. Juntunen M, Kirjavainen PV, Ouwehand AC, Salminen SJ, Isolauri E. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. Clin Diagn Lab Immunol. 2001 Mar;8(2):293-6. DOI: 10.1128/CDLI.8.2.293-296.2001
 54. Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, Diaz A, Davidson EJ. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. Dig Dis Sci. 2002 Nov;47(11):2625-34. DOI: 10.1023/a:1020501202369
 55. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. Pediatrics. 2002 Apr;109(4):678-84. DOI: 10.1542/peds.109.4.678
 56. Хавкин АИ, Федотова ОБ, Волынец ГВ, Кошкарлова ЮА, Пенкина НА, Комарова ОН. Результаты проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности йогурта, обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей раннего возраста, перенесших острую респираторную инфекцию. Вопросы детской диетологии. 2019;17(1):29-37. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37
 57. Богданова НМ, Хавкин АИ, Колобова ОЛ. Перспективы использования ферментированных молочных продуктов у детей с первичной гиполактазией взрослого типа. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(3):160-168. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-160-168
 58. Хавкин АИ, Волынец ГВ, Федотова ОБ, Соколова ОВ, Комарова ОН. Применение кисломолочных продуктов в питании детей: опыт и перспективы. Трудный пациент. 2019;17(1-2):28-36. DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10005
 59. Хавкин АИ, Ковтун ТА, Макаркин ДВ, Федотова ОБ. Кисломолочные продукты и здоровье ребенка. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(6):155-165. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-155-165
 60. Хавкин АИ, Богданова НМ, Новикова ВП. Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(1):31-38. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38
 61. Хавкин АИ, Ковтун ТА, Макаркин ДВ, Федотова ОБ. Кисломолочные пробиотические продукты – пища или лекарство? Вопросы детской диетологии. 2021;19(3):58-68. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-3-58-68
 62. Хавкин АИ, Гурова ММ, Новикова ВП, Федотова ОБ, Макаркин ДВ, Кошкарлова ЮА, и др. Могут ли пробиотические кисломолочные продукты предотвратить ранние и поздние осложнения антибактериальной терапии у детей раннего возраста? (Результаты открытого рандомизированного клинического исследования). Лечащий врач. 2021;8(24):31-38.

References

1. Karpeeva YuS, Novikova VP, Khavkin AI. Microbiota and human diseases. *Vopr. dietol. (Nutrition)*. 2020;10(4):45-53. DOI: 10.20953/2224-5448-2020-4-45-53 (In Russian).
2. Khavkin AI, Novikova VP, Evdokimova NV. Dietary control of low-grade chronic inflammation by correcting gut microbiota. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2022;20(1):32-41. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-1-32-41 (In Russian).
3. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science*. 1965 Feb 12;147(3659):747-8. DOI: 10.1126/science.147.3659.747
4. Parker RB. Probiotics. The other half of the antibiotics story. 1974.
5. Tissier H. Triterment des infections intestinales par la methode de translocation de la flore bacterienne de l'intestin. *C R Soc Biol*. 1906;60:359-61.
6. FAO/WHO. Joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food. 2001.
7. ANMAT. Alimentos Funcionales Probióticos. 2010. Available at: http://www.anmat.gov.ar/consumidores/alimentos/alimentos_funcionales_probioticos.pdf
8. Gorelov AV, Zakharova IN, Khavkin AI, Kafarskaya LI, Usenko DV, et al. Resolution of the Council of Experts "Dysbiosis. Immediate and long-term consequences of microbiome disorders and options for their correction with probiotics". *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022;17(1):213-221. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-213-221 (In Russian).
9. Novikova VP, Bogdanova NM. Probiotics in children intestinal diseases therapy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;(12):78-83. (In Russian).
10. Henriquez Moya M, Moreno C. Probióticos: Legislación en Marcha. Dirección Nacional de Alimentos. Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentos. 2009. Available at: <https://alimentosargentinos.magyp.gov.ar/HomeAlimentos/Publicaciones/revistas/nota.php?id=334>. (In Spanish).
11. WGO. Probióticos y Prebióticos. World Gastroenterology Organisation. 2008. Access: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-russian>
12. Komarova ON, Khavkin AI. Correlation between stress, immunity and intestinal microbiota. *Pediatricheskaya farmakologiya (Pediatric Pharmacology)*. 2020;17(1):18-24. DOI: 10.15690/pf.v17i1.2078 (In Russian).
13. Indriyani S. Effects of live versus heat-killed probiotics on acute diarrhea in young children. *Indriyani Paediatr Indones*. 2012;52:249-54. DOI: 10.14238/pi52.5.2012.249-54
14. Khavkin AI, Komarova ON. *Saccharomyces boulardii* influence over human microbiota. Literature review. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;6(142):126-132. (In Russian).
15. Lutgendorff F, Akkermans LM, Söderholm JD. The role of microbiota and probiotics in stress-induced gastro-intestinal damage. *Curr Mol Med*. 2008 Jun; 8(4):282-98. DOI: 10.2174/156652408784533779
16. Donkor ON, Ravikumar M, Proudfoot O, Day SL, Apostolopoulos V, Paukovics G, et al. Cytokine profile and induction of T helper type 17 and regulatory T cells by human peripheral mononuclear cells after microbial exposure. *Clin Exp Immunol*. 2012 Feb;167(2):282-95. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04496.x
17. Khavkin AI. *Lactobacillus rhamnosus* GG and intestinal microbiota. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2018;16(2):42-51. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-2-42-51 (In Russian).
18. Vandenplas Y, De Greef E, Devreker T, Veereman-Wauters G, Hauser B. Probiotics and prebiotics in infants and children. *Curr Infect Dis Rep*. 2013 Jun;15(3):251-62. DOI: 10.1007/s11908-013-0334-4

Кисломолочные продукты «ФрутоНяня»

- ✓ Содержат природный кальций и пробиотики¹.
- ✓ В составе только натуральные ингредиенты. Без искусственных добавок.
- ✓ Однокомпонентные вкусы, без добавления сахара - для первого знакомства с кисломолочными продуктами².
- ✓ Фруктовые и ягодные вкусы будут способствовать расширению рациона.

¹ Вид пробиотической культуры зависит от вида кисломолочного продукта «ФрутоНяня». ² Биокефир «ФрутоНяня» без добавленного сахара, биолакт «ФрутоНяня» без добавления сахара - для первого знакомства с кисломолочными продуктами «ФрутоНяня». Содержит природные сахара. Исследование йогуртов «ФрутоНяня» проведено Обществом детских гастроэнтерологов, нутрициологов и педиатров в 2018 г. При регулярном употреблении детьми старше 8 месяцев. Хранение кисломолочных продуктов требует соблюдения температурного режима и условий, указанных на индивидуальной упаковке продукта. Лучшим для младенца является грудное вскармливание. Необходимо консультация специалиста. Сведения о возрастных ограничениях применения продукции «ФрутоНяня» указаны на индивидуальной упаковке. BB-12™, CH9, HANSEN BB-12™ принадлежат Chr. Hansen (A/S). Информация для специалистов. Реклама.

19. Cruchet S, Furnes R, Maruy A, Hebel E, Palacios J, Medina F, et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Paediatr Drugs*. 2015 Jun;17(3):199-216. DOI: 10.1007/s40272-015-0124-6
20. Vandenplas Y. Probiotics and prebiotics in infectious gastroenteritis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Feb;30(1):49-53. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.12.002
21. Belmer SV, Razumovsky AY, Khavkin AI, Alkhasov AB, Bekhtereva MK, Volynets GV, et al. Intestinal diseases in children. Vol. 1. Moscow: "MEDPRAKTIKA-M" Publ., 2018. (In Russian).
22. Khavkin AI, Komarova ON. An experience and prospects of using the probiotic strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) in clinical practice. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2017;12(5):25-34. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-5-25-34 (In Russian).
23. Khavkin AI, Volynets GV, Nikitin AV. The relationship of the gut microbiome and metabolism of bile acids. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2020;15(1):53-60. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-1-53-60 (In Russian).
24. Khavkin AI, Komarova ON. Paediatric functional gastrointestinal disorders and microbiota. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2017;12(3):54-62. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-3-54-62 (In Russian).
25. Khavkin AI, Keshishyan ES. Effectiveness of the probiotic *Bifidobacterium (Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*) strain DSM N 15954 in functional digestive disorders in infants: results of a prospective, open, observational study. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2014;12(2):30-36. DOI: 10.20953/1727-5784-2014-2-30-36 (In Russian).
26. Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 May;42(5):454-75. DOI: 10.1097/01.mpg.0000221913.88511.72
27. Komarova ON, Havkin AI. Cultured milk foods in children's nutrition: nutritional and biological value. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2017;62(5):80-86. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-80-86 (In Russian).
28. Chouraqui JP, Van Egroo LD, Fichot MC. Acidified milk formula supplemented with *Bifidobacterium lactis*: impact on infant diarrhea in residential care settings. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004 Mar;38(3):288-92. DOI: 10.1097/00005176-200403000-00011
29. Shrainger EV, Khavkin AI, Vlasov VV. Intestinal microbiocenosis in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection, ulcerative colitis and irritable bowel syndrome after transplantation of fecal microflora. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(7):69-77. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-69-77 (In Russian).
30. Schreiner EB, Morozov VV, Khavkin AI, Vlasov VV, Kulikov VD, Koltsova ST. The experience of the fecal microbiota transplantation in a patient with clostridial infection. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;12(160):80-83. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-160-12-80-83 (In Russian).
31. Chatterjee S, Kar P, Das T, Ray S, Ganguly S, Rajendiran C, et al. Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium* BB-12 for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *J Assoc Physicians India*. 2013 Oct;61(10):708-12.
32. De Vrese M, Kristen H, Rautenberg P, Laue C, Schrezenmeir J. Probiotic lactobacilli and bifidobacteria in a fermented milk product with added fruit preparation reduce antibiotic associated diarrhea and *Helicobacter pylori* activity. *J Dairy Res*. 2011 Nov;78(4):396-403. DOI: 10.1017/S002202991100063X
33. Gorelov AV, Zakharaova IN, Makarova SG, Shikh EV, Novik GA, et al. Review of the expert council materials «Diarrhea differential diagnosis depending on its pathogenesis in pediatric practice, the role of probiotic medications in its treatment». *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022;17(1):207-212. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-207-212 (In Russian).
34. Khavkin AI, Shrainger EV, Denisov MYU, Derovs AA, Gorelova YuS. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel diseases in children: experience and perspectives. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2018;13(3):20-28. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-3-20-28 (In Russian).
35. Komarova ON, Khavkin AI. Effect of prebiotics on the gastrointestinal tract. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2018;13(5):33-39. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-5-33-39 (In Russian).
36. Szajewska H, Guandalini S, Morelli L, Van Goudoever JB, Walker A. Effect of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* supplementation in preterm infants: a systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Aug;51(2):203-9. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181dc0d93
37. Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol*. 2010 Jan 7;16(1):69-75. DOI: 10.3748/wjg.v16.i1.69
38. Dubrovskaya MI, Griaznova EI, Khavkin AI. Interrelation between the maternal emotional state during pregnancy and childhood functional gastrointestinal disorders. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2020;18(4):54-61. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-4-54-61 (In Russian).
39. Uchida K, Akashi K, Kusunoki I, Ikeda T, Katano N, Motoshima H, et al. Effect of fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* BB-12® on stool frequency, defecation, fecal microbiota and safety of excessive ingestion in healthy female students. *J Nutr Food*. 2005;8:39-51.
40. Nishida S, Gotou M, Akutsu S, Ono M, Hitomi Y, Nakamura T, et al. Effect of yogurt containing *Bifidobacterium lactis* BB-12 on improvement of defecation and fecal microflora of healthy female adults. *Milk Sci*. 2004;53:71-80.
41. Matsumoto M, Imai T, Hironaka T, Kume H, Watanabe M, Benno Y. Effect of Yogurt with *Bifidobacterium lactis* LKM 512 in Improving Fecal Microflora and Defecation of Healthy Volunteers. *Journal of Intestinal Microbiology*. 2001;14:97-102. DOI: 10.11209/jim1997.14.97
42. Jungersen M, Wind A, Johansen E, Christensen JE, Stuer-Lauridsen B, Eskesen D. The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12(®). *Microorganisms*. 2014 Mar 28;2(2):92-110. DOI: 10.3390/microorganisms2020092
43. Park H. Functional gastrointestinal disorders and overlap syndrome in Korea. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Apr;26 Suppl 3:12-4. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06644.x
44. Ivanov D, Emonet C, Foata F, Affolter M, Delley M, Fisseha M et al. A serpin from the gut bacterium *Bifidobacterium longum* inhibits eukaryotic elastase-like serine proteases. *J Biol Chem*. 2006 Jun 23;281(25):17246-17252. DOI: 10.1074/jbc.M601678200
45. Buhner S, Li Q, Vignali S, Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2009 Oct;137(4):1425-34. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.005
46. Macfarlane S, Woodmansey EJ, Macfarlane GT. Colonization of mucin by human intestinal bacteria and establishment of biofilm communities in a two-stage continuous culture system. *Appl Environ Microbiol*. 2005 Nov;71(11):7483-92. DOI: 10.1128/AEM.71.11.7483-7492.2005
47. Osadchuk MA, Osadchuk MM. Sindrom perekresta funktsional'noi dispepsii, gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni i sindroma razdrzhennogo kishchchnika: optimizatsiya terapii. *Russian Medical Inquiry*. 2015;23(28):1690-1692. (In Russian).
48. Wall GC, Bryant GA, Bottenberg MM, Maki ED, Miesner AR. Irritable bowel syndrome: a concise review of current treatment concepts. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 21;20(27):8796-806. DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8796
49. Ermolenko KD. Possibilities of pathogenetic therapy of acute gastroenteritis in children. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022;17(4):110-116. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-4-110-116

50. Shamir R, Makhoul IR, Etzioni A, Shehadeh N. Evaluation of a diet containing probiotics and zinc for the treatment of mild diarrheal illness in children younger than one year of age. *J Am Coll Nutr.* 2005 Oct;24(5):370-5. DOI: 10.1080/07315724.2005.10719487
51. Simakachorn N, Pichaiapat V, Rithipornpaisarn P, Kongkaew C, Tongpradit P, Varavithya W. Clinical evaluation of the addition of lyophilized, heat-killed *Lactobacillus acidophilus* LB to oral rehydration therapy in the treatment of acute diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000 Jan;30(1):68-72. DOI: 10.1097/00005176-200001000-00020
52. Bernet MF, Brassard D, Neeser JR, Servin AL. *Lactobacillus acidophilus* LA 1 binds to cultured human intestinal cell lines and inhibits cell attachment and cell invasion by enterovirulent bacteria. *Gut.* 1994 Apr;35(4):483-9. DOI: 10.1136/gut.35.4.483
53. Juntunen M, Kirjavainen PV, Ouwehand AC, Salminen SJ, Isolauri E. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001 Mar;8(2):293-6. DOI: 10.1128/CDLI.8.2.293-296.2001
54. Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, Diaz A, Davidson EJ. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2002 Nov;47(11):2625-34. DOI: 10.1023/a:1020501202369
55. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2002 Apr;109(4):678-84. DOI: 10.1542/peds.109.4.678
56. Khavkin AI, Fedotova OB, Volynets GV, Koshkarova YuA, Penkina NA, Komarova ON. The results of a prospective comparative openlabel randomised study of the effectiveness of a probiotic- and prebiotic-fortified yogurt in small children after an acute respiratory infection. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition).* 2019;17(1):29-37. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37 (In Russian).
57. Bogdanova NM, Khavkin AI, Kolobova OL. Prospects of fermented milk products in children with primary hypolactasia of the adult type. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2020;65(3):160-168. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-160-168 (In Russian).
58. Khavkin AI, Volynets GV, Fedotova OB, Sokolova OV, Komarova ON. The use of dairy products in children's nutrition: experience and prospects. *Trudnyj pacient (Difficult Patient).* 2019;17(1-2):28-36. DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10005 (In Russian).
59. Khavkin AI, Kovtun TA, Makarkin DV, Fedotova OB. Fermented Milk Products and Child Health. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* 2020;65(6):155-165. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-155-165 (In Russian).
60. Khavkin AI, Bogdanova NM, Novikova VP. Biological role of zonulin: a biomarker of increased intestinal permeability syndrome. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021;66(1):31-38. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38 (In Russian).
61. Khavkin AI, Kovtun TA, Makarkin DV, Fedotova OB. Probiotic fermented dairy products – food or medication? *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition).* 2021; 19(3):58-68. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-3-58-68 (In Russian).
62. Khavkin AI, Gurova MM, Novikova VP, Fedotova OB, Makarkin DV, Koshkarova YuA, et al. Can probiotic fermented milk products prevent early and late complications of antibiotic therapy in young children? (Results of an open randomized clinical trial). *Lechaschy vrach.* 2021;8(24):31-38. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.005 (In Russian).

Информация о соавторах:

Новикова Валерия Павловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета
E-mail: novikova-vp@mail.ru
ORCID: 0000-0002-0992-1709

Гурова Маргарита Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Белгородского государственного национального исследовательского университета, ведущий научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета
E-mail: itely@mail.ru
ORCID: 0000-0002-2666-4759

Вашура Андрей Юрьевич, кандидат медицинских наук, врач-диетолог, заведующий отделом научных основ питания и нутритивно-метаболической терапии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва
E-mail: avashura@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4296-3345

Information about co-authors:

Valeriya P. Novikova, MD, PhD, DSc, Professor, head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a course of General Pediatric Care; head of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University
E-mail: novikova-vp@mail.ru
ORCID: 0000-0002-0992-1709

Margarita M. Gurova, MD, PhD, DSc, professor at the chair of paediatrics with the course of paediatric surgical diseases, Belgorod State National Research University, leading researcher of the laboratory of medical and social problems in Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University
E-mail: itely@mail.ru
ORCID: 0000-0002-2666-4759

Andrey Yu. Vashura, MD, PhD, nutritionist, head of the Department of Scientific Fundamentals of Nutrition and Nutritional and Metabolic Therapy, Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology
E-mail: avashura@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4296-3345