DOI: https://doi.org/10.17816/EID375306

Реальные возможности применения *Lactobacillus reuteri* B-9448 в клинической практике: современный подход к старым проблемам (научный обзор)

С.Ю. Тюкавкина[1], Э.Л. Алутина[1], Т.Г. Суранова[2]

[1] Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация
[2] Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Академия постдипломного образования, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Широкий выбор пробиотиков на фармацевтическом рынке России требует от врачей всех специальностей, особенно педиатров, знаний всех возможных биологических эффектов этих препаратов. *Lactobacillus reuteri* обладает антимикробным действием в отношении патогенных видов бактерий, вирусов, грибов, противовоспалительным, иммуномодулирующим, детоксицирующим эффектом, кислотоустойчивостью; способствует восстановлению микробиоты кишечника. *L. reuteri* B-9448 является одним из самых доступных и эффективных штаммов в рецептурах современных пробиотиков, используемых для профилактики и коррекции различных состояний и заболеваний.

Биологически активная добавка Реутери ЭКОлаб, сочетающая в себе уникальные свойства живых бактерий *L. reuteri*, высокоактивных продуктов их метаболизма и масла МСТ, может быть использована в комбинированной терапии острой диареи у детей и взрослых, ротавирусной инфекции, при эрадикации возбудителя инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*, при антибиотикоассоциированной диарее, функциональной абдоминальной боли и аллергических реакциях у детей. Форма приёма в виде капель, отсутствие в составе спиртов, эмульгаторов, ароматизаторов, консервантов и красителей, отсутствие риска передозировки делают использование пробиотика не только эффективным, но также удобным и безопасным.

Ключевые слова: пробиотики; лактобациллы; *Lactobacillus reuteri*; реутерин; диареи.

Как цитировать

Тюкавкина С.Ю., Алутина Э.Л., Суранова Т.Г. Реальные возможности применения *Lactobacillus reuteri* B-9448 в клинической практике: современный подход к старым проблемам (научный обзор) // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2023. Т. 28, № 3. С. 183–194. DOI: https://doi.org/10.17816/EID375306

Рукопись получена: 02.05.2023 **Рукопись одобрена:** 30.05.2023 **Опубликована:** 17.06.2023

ЭКО•ВЕКТОР

© Эко-Вектор, 2023
Все права защищены

DOI: https://doi.org/10.17816/EID375306

Real possibilities of using *Lactobacillus reuteri* B-9448 in clinical practice: A modern approach to old problems (review)

Svetlana Yu. Tyukavkina[1], Elvira L. Alutina[1], Tatiana G. Suranova[2]

[1] Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation
[2] Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Considering the availability of a large selection of probiotics on the pharmaceutical market warrants that doctors know all the possible biological effects. *Lactobacillus reuteri* exerts antimicrobial action against pathogenic bacterial species, viruses, and fungi, as well as anti-inflammatory, immunomodulatory, detoxifying effects, acid resistance, and promotion of the restoration of intestinal microbiota. *L. reuteri* B-9448 is one of the most accessible and effective strains in the formulations of modern probiotics used for the prevention and correction of various conditions and diseases.

The biologically active additive Reuteri ECOlab, which combines the unique properties of living *L. reuteri* bacteria, highly active products of their metabolism, and MCT oil, allows the drug to be used in combination therapy of acute diarrhea in children and adults and rotavirus infections, *Helicobacter pylori* infections, antibiotic-associated diarrhea, functional abdominal pain, and allergic reactions in children. This probiotic can be administered in the form of drops, which makes it convenient, and the formulation is devoid of alcohols, emulsifiers, flavors, preservatives, and dyes, which makes it free of the risk of overdose and hence safe for use.

Keywords: probiotics; lactobacilli; *Lactobacillus reuteri*; reuterin; diarrhea.

To cite this article
Tyukavkina SYu, Alutina EL, Suranova TG. Real possibilities of using *Lactobacillus reuteri* B-9448 in clinical practice: A modern approach to old problems (review). *Epidemiology and Infectious Diseases.* 2023;28(3):183–194. DOI: https://doi.org/10.17816/EID375306

Received: 02.05.2023 **Accepted:** 30.05.2023 **Published:** 17.06.2023

ECO•VECTOR

© Eco-Vector, 2023
All rights reserved

ВВЕДЕНИЕ

Эволюция человека как биологического вида никогда не проходила в стерильных условиях, поскольку мир микробов возник задолго до него. Многие локусы организма человека колонизированы многочисленными и многообразными группами микроорганизмов, от присутствия и активности которых зависит его существование. Организм человека не способен самостоятельно осуществлять все жизненно важные физиологические функции, начиная с биохимических реакций, связанных с перевариванием пищи и синтезом витаминов, и заканчивая поддержанием иммунного гомеостаза [1]. Такие группы «полезных» микроорганизмов, обычно бактерий, принято обозначать термином «облигатная микробиота», или «нормальная микрофлора» (устаревшее). В широком понимании «микробиота» — это совокупность всех форм жизнеспособных микробов (вирусов, бактерий, микроскопических эукариотов), присутствующих в определённом биотопе организма хозяина [2].

В последние десятилетия в результате значительных изменений условий жизни человека, прежде всего рациона питания и физической активности, использования широкого спектра антимикробных препаратов, у большинства населения наблюдаются видовые и количественные нарушения эволюционно сформированного микробиоценоза, снижение видового разнообразия. Во многих случаях они имеют стойкий характер. Ярким примером последствий таких событий являются заболевания желудочно-кишечного тракта, нарушения обмена веществ, аллергическая гиперчувствительность и др. [3].

Благодаря достижениям генной инженерии и медицинской биотехнологии стало возможным подробное изучение гено- и фенотипических свойств комменсалов организма человека с потенциально полезными свойствами, особенностей их взаимодействия в сложной системе связей микроб–микроб и хозяин–микроб, а также разработка способов их промышленного культивирования и использования с профилактической и лечебной целью. В настоящее время фармакологические препараты или биологические активные добавки, содержащие живые штаммы одного или нескольких представителей нормальной микрофлоры человека и/или микробные метаболиты, благотворно влияющие на организм человека, обозначают термином «пробиотики». Основным направлением воздействия любых пробиотиков является восстановление собственной микробиоты [4].

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБИОТИКИ И ИХ КЛАССИФИКАЦИЯ

Название «пробиотик» применимо только к препаратам, которые отвечают ряду обязательных требований, а именно: указание состава микроорганизмов (род, вид, подвид и буквенно-цифровое обозначение специфического штамма); наличие достаточного количества жизнеспособных бактерий к концу срока годности; безопасность и эффективность включённых штаммов по результатам проведённых исследований; устойчивость к биологическим жидкостям организма человека; регистрация в национальном и международном депозитариях (коллекциях) микроорганизмов, которые присваивают им дополнительные обозначения [4]. Безопасность пробиотических штаммов должна быть подтверждена в исследованиях *in vitro*, на животных и в I фазе клинических исследований, а эффективность — в рандомизированных контролируемых исследованиях. Зарегистрированный в качестве лекарственного средства пробиотик должен быть отнесён к определённой фармакотерапевтической группе (пробиотик, эубиотик, противодиарейное средство; пробиотик или эубиотик из группы медицинских иммунобиологических препаратов) и систематизирован в соответствии с анатомо-терапевтической и химической классификацией [5].

Великое многообразие пробиотиков, представленных на современном фармацевтическом рынке, можно классифицировать и по набору компонентов, составу, лекарственной форме.

Классификация по набору компонентов

По набору компонентов их подразделяют на монокомпонентные (содержат один штамм одного вида микроорганизмов), поликомпонентные (содержат несколько штаммов в пределах одного рода), симбиотики (композиции микроорганизмов нескольких видов), комбинированные, или синбиотики. Синбиотики являются новым поколением пробиотиков и представлены живыми бактериями в сочетании с веществами, создающими оптимальные условия для их роста, — пребиотиками, метабиотиками, иммуноглобулинами, лизоцимом, энтеросорбентами и др. [6].

Пребиотики — препараты немикробного происхождения, представляющие собою питательный субстрат и избирательно стимулирующие рост представителей микробиоты (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и др.), которые не утилизируются в кишечнике (на основе пищевых волокон, олигосахаридов, аминокислот и др.). Метабиотики — структурные компоненты или экзометаболиты пробиотиков. Обе эти группы способны селективно стимулировать рост нормальной микрофлоры, восстанавливать её физиологические функции за счёт активации метаболической активности [7]. Примером экзометаболитов в метаболических пробиотиках являются короткоцепочечные жирные кислоты (поддерживают регуляцию энергетического гомеостаза, особенно в колоноцитах; являются сигнальными молекулами для клеток иммунной системы, определяя их дифференцировку и противовоспалительную активность); нейромедиаторы — допамин, норадреналин, серотонин, гамма-аминомасляная кислота, ацетилхолин (регулируют процессы в центральной нервной системе, психоэмоциональный

статус, желудочно-кишечную секрецию и перистальтику); гистамин, триптофан, витамины B_2, B_{12} и фолиевая кислота (коферменты биохимических процессов в организме человека) [8].

Классификация по видовому составу

По видовому составу пробиотики могут быть представлены микроорганизмами родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Enterococcus*, а также самоэлиминирующимися антагонистами патогенной микрофлоры, которые в норме не являются компонентами микробиоты человека (*Saccharomyces*, споровые бактерии).

Классификация по лекарственной форме

Сухие пробиотики (порошки в саше, капсулы с лиофилизатами бактерий, таблетки) могут быть зарегистрированы как лекарство или биологические активные добавки, жидкие формы — только как биологические активные добавки. Сухие формы пробиотиков хранятся длительное время (несколько лет), поскольку микроорганизмы в них находятся в состоянии анабиоза и временно неактивны; в процессе лиофилизации адгезивные рецепторы на их поверхности, необходимые для прикрепления к слизистым оболочкам организма хозяина, перестают функционировать. В жидких формах бактерии сохраняют свою активность, за счёт чего происходит постоянный синтез метаболитов, в том числе летучих жирных кислот. На их поверхности сохраняются рецепторы, которыми они прикрепляются к слизистой оболочке кишечника или других биотопов, когда попадают в них. Таким образом, любой качественный жидкий пробиотик всегда будет эффективнее любого качественного сухого, хотя и имеет существенно меньший срок хранения [9].

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ И ИХ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Наличие широкого выбора пробиотических препаратов предполагает, что врач, назначающий тот или иной пробиотик, должен быть хорошо осведомлён обо всех его возможных биологических эффектах. Необходимо учитывать, что биологическая активность пробиотика является штаммозависимой характеристикой и физиологическое действие разных штаммов, даже в пределах одного вида или рода, может кардинально отличаться.

Спектр заболеваний и состояний, при которых предполагается наличие клинического эффекта от применения пробиотиков, включает инфекционную и неинфекционную патологию желудочно-кишечного тракта (воспалительные заболевания кишечника, запор, антибиотикоассоциированная диарея, *Clostridium difficile*-ассоциированное заболевание, синдром раздражённой кишки), печени (цирроз, неалкогольная жировая болезнь, печёночная энцефалопатия), нарушения обмена веществ (сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, ожирение), аллергическую гиперчувствительность (аллергический дерматит и ринит) [10]. Рассматриваются перспективные направления использования бактериальных концентратов для коррекции аутоиммунных, онкологических заболеваний, инфекций дыхательных путей и репродуктивного тракта [11]. Пробиотики могут быть использованы с профилактической и/или лечебной целью. Следует иметь в виду, что с лечебной целью пробиотические препараты должны применяться в составе комплексной терапии (на фоне базисной терапии заболевания, в качестве дополнения к ней). Они позволяют снизить выраженность и длительность симптомов, удлинить срок ремиссии, улучшить качество жизни больных, а также предотвратить побочные эффекты и улучшить переносимость терапии [12].

Определение эффективности пробиотического штамма для коррекции тех или иных нозологий проводят с помощью клинических исследований. Результатам исследований присваивается определённый уровень доказательности, который отвечает на вопрос: «Помогло ли лечение?» Например, система Оксфордского центра медицины включает уровни от 1 до 5. Высокий уровень доказательности (1-2) присваивается, соответственно, на основании нескольких или одного рандомизированного исследования, средний (3) — на основании нерандомизированного контролируемого когортного исследования или динамического наблюдения, низкие уровни доказательности (4-5) — при анализе серии случаев или просто описании механизма действия препарата [13].

На сегодняшний день высокий и средний уровни доказательности имеют зарегистрированные в Российской Федерации штаммы пробиотиков и обогащённые ими продукты питания, предназначенные для профилактики и коррекции заболеваний или состояний гастроэнтерологического профиля. В связи с этим ведущими отечественными специалистами составлены рекомендации, регламентирующие дифференцированный подход к выбору пробиотика для получения ожидаемой пользы от его приёма [4]. В рекомендациях определены конкретные штаммы пробиотиков, наиболее эффективные при каждой конкретной нозологии. Так, пробиотики могут быть успешно использованы у взрослых для профилактики и лечения печёночной энцефалопатии, острой диареи, антибиотикоассоциированной диареи, синдрома раздражённого кишечника, функциональных запоров; для профилактики *C. difficile*-ассоциированной болезни; для эрадикации инфекции *H. pylori*; у детей — в лечении острого гастроэнтерита, профилактике функциональной абдоминальной боли (одним из ведущих симптомов которой является синдром раздражённого кишечника), острой диареи, антибиотикоассоциированной диареи, для эрадикации инфекции *H. pylori*. В то же время отсутствуют данные об эффективности использования пробиотиков при таких воспалительных заболеваниях кишечника, как язвенный

колит, болезнь Крона. Пока не имеет достаточного уровня доказательности использование пробиотиков при аллергических заболеваниях [4, 9].

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ *LACTOBACILLUS REUTERI*

Учитывая, что толстый отдел кишечника наиболее массивно заселён микроорганизмами, а также имеет высокую плотность иммунокомпетентных клеток, приходящихся на единицу поверхности, практически все современные рецептуры коммерческих пробиотических препаратов содержат композиции кишечных бактерий. Однако, несмотря на различия в микробиоме разных локусов организма человека, показана их взаимосвязь, поэтому очевидно, что введение пробиотика в желудочно-кишечный тракт приведёт к нормализации состояния при патологических процессах различной локализации [14]. Примером подобного эффекта является снижение частоты и тяжести инфекций верхних и нижних дыхательных путей, которые зависят прежде всего от состояния местного иммунитета. На эффективность мукозального иммунитета дыхательных путей существенное влияние оказывают видовой состав и количество микроорганизмов, колонизирующих не только непосредственно слизистую оболочку респираторного тракта, но и дистальные отделы желудочно-кишечного тракта. Благодаря эволюционно закреплённой иммуногомеостатической функции, резидентная кишечная микрофлора посылает в респираторный тракт сигналы, усиливающие антиинфекционную защиту дыхательных путей и предотвращающие развитие аллергических реакций. Таким образом, изменения в составе кишечной микробиоты оказывают влияние на формирование симптомов как гастроэнтерологической патологии, так и заболеваний дыхательных путей, мочевыделительной и репродуктивной систем, эмоциональной сферы [15, 16].

Наиболее изученными и распространёнными представителями кишечной микробиоты, используемыми для производства пробиотиков, являются микроорганизмы родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. *Lactobacillus* занимают лидирующие позиции. Спектр лактобацилл включает следующие виды: *Lactobacillus reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. adolescentis*, *L. bulgaricus*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *L. fermentum*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. casei ssp. paracasei*; спектр бифидобактерий — *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis.* В определённых рецептурах используют *Streptococcus thermophilus* и *Enterococcus faecium*, некоторые штаммы *Escherichia coli*. Достаточную эффективность показали антагонисты, не являющиеся представителями микробиоты, — *Saccharomyces boulardii*, *Bacillus* spp. [17].

Впервые осуществить и экспериментально доказать благотворное влияние на здоровье человека чистой культуры молочнокислых бактерий удалось более века назад нашему соотечественнику, учёному с мировой известностью, лауреату Нобелевской премии И.И. Мечникову. Он использовал штамм *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* для создания кисломолочного продукта, который был назван «Мечниковской простоквашей» и использовался в терапии кишечных инфекций, а также позволял улучшить психическое здоровье человека [18].

В настоящее время известно более 130 видов лактобацилл семейства *Lactobacillaceae*, из которых как минимум 90 обладает широким спектром биологических свойств. Это непатогенные неспорообразующие грамположительные палочки с высокой ферментативной активностью (большинство видов аэротолерантны). Лактобациллы способны изменять вкус и запах ферментированных ими пищевых продуктов за счёт выделения летучих элементов (диацетил и его производные, сероводород, амины и др.), но при культивировании на питательных средах типичный запах отсутствует. Способны понижать pH субстрата ниже 4 путём образования короткоцепочечных жирных кислот — уксусной и молочной [19].

Одним из уникальных представителей лактобацилл являются *L. reuteri* (названы в честь Герхарда Рейтера — немецкого микробиолога, исследователя микробиоты кишечника человека), впервые идентифицированные в 1960 году и выделенные в самостоятельный вид после 1980 года. Это бактерии неправильной палочковидной формы с закруглёнными концами, которые располагаются в мазках хаотично или парами, небольшими группами. Естественной средой обитания этих бацилл является организм человека. Они входят в состав микробиоты полости рта, тонкого и толстого отделов кишечника, влагалища. В пределах вида *L. reuteri* изолированы несколько штаммов, которые имеют как общие для вида в целом биологические свойства, так и характерные для каждого из них, с различным механизмом действия. Первым в 1990 году был выделен штамм *L. reuteri* SD 2212 из грудного молока женщин Перу и задепонирован в Американской коллекции типовых культур (American Type Culture Collection, ATCC) под кодом ATCC 55730. В 2007 году из него были удалены две R-плазмиды, детерминирующие резистентность к антибиотикам. Полученный генно-модифицированный штамм задепонирован в Немецкой коллекции микроорганизмов и клеточных культур (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, DSMZ) как *L. reuteri* DSMZ 17938 (*Lactobacillus reuteri protectis*). Помимо ATCC и DSMZ, известными мировыми коллекциями являются Национальная коллекция промышленных, пищевых и морских бактерий Соединённого королевства Великобритании и Северной Ирландии (National Collection of Industrial, Food and Marine Bacteria, NCIMB) и Всероссийская коллекция промышленных микроорганизмов (ВКПМ). Наиболее изученными являются штаммы *L. reuteri* LTH 2584 и LTH 5531; *L. reuteri* ATCC PTA 6475, PTA 5289 и PTA 4659; *L. reuteri* ATCC 23272; *L. reuteri* DSMZ 17648 и DSMZ 17648 pylopass; *L. reuteri* NCIMB 30242; *L. reuteri* RC-14+ [20], а также штамм ВКПМ *L. reuteri* B-9448 [21].

Механизмы действия *L. reuteri* многоплановы и обусловлены как компонентами клеток живых комменсальных штаммов, так и продуктами их метаболизма. Они связаны, во-первых, с выраженным иммуномодулирующим эффектом на уровне иммунной системы кишечника и других слизистых оболочек, контактирующих с внешней средой. Во-вторых, обладают антагонистическим действием на условно-патогенные и патогенные виды микробиоты: обеспечивают колонизационную резистентность слизистых оболочек открытых полостей, способствуют разрушению биоплёнок условно-патогенных и патогенных бактерий, препятствуют их формированию. В-третьих, усиливают защитный кишечный барьер на уровне эпителия кишечника, проявляют детоксицирующие свойства [22].

Иммуномодулирующее действие *L. reuteri* доказано многочисленными исследованиями. Адгезия лактобацилл к эпителиоцитам кишечника и присутствие в составе биоплёнки обеспечивает взаимодействие пробиотических бактерий с иммунной системой кишечника. Выявлено их влияние на процессы созревания клеток как врождённого иммунитета (дендритные клетки, моноциты/макрофаги, нормальные киллеры), так и на факторы адаптивного иммунного ответа. В частности, *L. reuteri* способны воздействовать на процессы дифференцировки иммунокомпетентных клеток и приводить к изменению соотношения различных субпопуляций Т-лимфоцитов — Т-хелперов (Th) и регуляторных Т-лимфоцитов (T-reg). Так, лактобациллы подавляют дифференцировку Th_0 в Th_2, вызывают перераспределение субпопуляций в сторону образования Th_1 при снижении численности Th_2. Повышение индекса Th_1/Th_2 сопровождается, соответственно, подавлением синтеза провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (Interleukin, IL) 4 и 6; усилением продукции факторов с противовоспалительной активностью (IL-10 и Treg-родственных цитокинов) в клетках брыжеечных лимфатических узлов. Наблюдается повышение уровней важных факторов антиинфекционного иммунитета с противовирусным действием — γ-интерферона, IL-12. Активируя T-reg и увеличивая количество Th_3-лимфоцитов, контролирующих развитие иммунологической толерантности, *L. reuteri* обеспечивают поддержание аутотолерантности, а также толерантности к антигенам симбионтов и пищи, тем самым снижая риск развития аутоиммунных и аллергических реакций, в том числе проявлений атопического дерматита и атопического ринита. Такой эффект выгодно отличает их от традиционных имуностимулирующих препаратов, подтверждает широкий профиль их безопасности [23]. Появились данные о возможности использования пробиотиков в качестве адъювантов в составе вакцин для усиления иммунного ответа, которые могут стать объектом для будущих крупномасштабных испытаний [24].

Механизм прямого антагонистического действия лактобацилл объясняется их способностью конкурировать с патогенными видами микроорганизмов за адгезию на клетках эпителия, предотвращать инвазию патогенов, синтезировать вещества с антимикробной активностью (бактериоцины, органические кислоты), трансформировать метаболизм патогенов в сторону комменсализма, стимулировать выработку в организме хозяина противовоспалительных цитокинов и других микробицидных факторов [25, 26].

Все штаммы *L. reuteri* в кишечнике человека во время анаэробного роста выделяют вещества с выраженным антимикробным действием — реутерин, реутерициклин, индол-3-альдегид. Наиболее активным является реутерин (β-гидроксипропионовый альдегид) — продукт брожения, разложения жиров. Впервые его обнаружили и описали в 1985 году шведский профессор Университета сельскохозяйственных наук S. Lindgren и профессор Университета штата Северная Каролина W. Dobrogosz. Реутерин обладает выраженным микробистатическим и микробицидным действием в отношении широкого спектра патогенов: бактерий (*Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *H. pylori* и др.), микроскопических грибов, а также простейших и вирусов, при этом не влияет на концентрацию лактобацилл в кишечнике. Помимо кишечника, реутерин накапливается в других локусах обитания *L. reuteri*, проникает в грудное молоко. Он может также синтезироваться при культивировании лактобацилл на питательных средах при оптимальных условиях, сходных с условиями желудочно-кишечного тракта (температура 32–41 °C, pH 5,6–6,6, в анаэробных условиях при наличии достаточного количества глицерина). Именно продукция реутерина позволила широко использовать *L. reuteri* для производства высокоэффективных пробиотиков [27].

Другим важным метаболитом *L. reuteri* является реутерициклин — циклическая тетрамовая кислота, обладающая мощным антибактериальным действием на грамположительные бактерии, в том числе метициллинрезистентные штаммы *S. aureus* (MRSA) и *C. difficile* [28].

Существуют также метаболит *L. reuteri* с противовоспалительным действием — гистамин. В организме человека бактериальный гистамин подавляет активность провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухолей и IL-17, что доказано исследованиями у пациентов с поражением кожи и слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта [29, 30].

Необходимо отметить способность *L. reuteri* синтезировать индол-3-альдегид (13A), являющийся метаболитом пищевого L-триптофана и агонистом арилуглеводородных рецепторов. В недавних исследованиях зарегистрирована способность бактерий вида *L. reuteri* у мышей со злокачественными новообразованиями (меланомой, аденокарциномой, фибросаркомой и раком молочной железы) транслоцироваться из кишечника в опухоль, где происходит взаимодействие между 13A и арилуглеводородными рецепторами на CD_8^+Т-лимфоцитах. В результате в микроокружении опухоли

наблюдается усиление противоопухолевого иммунитета, опосредованного CD_8^+Т-лимфоцитами, которое позволяет повысить эффективность проводимой противоопухолевой иммунотерапии, в частности ингибиторами иммунных контрольных точек [31, 32].

LACTOBACILLUS REUTERI В РЕЦЕПТУРАХ НОВЫХ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ (РЕУТЕРИ ЭКОЛАБ)

Широкий спектр биологической активности *L. reuteri* позволил рекомендовать и использовать эти бактерии с высоким уровнем доказательности в рецептурах пробиотических препаратов для коррекции и профилактики следующих состояний и/или заболеваний [4]: антибиотикоассоциированной диареи у госпитализированных взрослых; острой диареи у детей и взрослых; функциональной абдоминальной боли у детей; кишечных колик у младенцев; для лечения в составе комплексной терапии, в частности вызванной *H. pylori*, у взрослых (эрадикация), функционального запора у взрослых, острого гастроэнтерита у детей.

Использование отечественных пробиотиков на основе штаммов *L. reuteri*, в частности штамма В-9448 Реутери ЭКОлаб, показало свою эффективность при всём спектре вышеуказанных нозологий. Основным действующим компонентом этой новой биологически активной добавки, поступившей на фармацевтический рынок Российской Федерации в 2022 году, является штамм *L. reuteri* В-9448 Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов (ВКПМ), депонированный в Национальном биоресурсном центре Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов НИЦ «Курчатовский институт» – ГосНИИгенетика. Реутери ЭКОлаб объединяет в себе уникальные свойства бактерий *L. reuteri* (рис. 1) и масла МСТ (Medium chain triglyceride — среднецепочечные триглицериды, получаемые из кокосового или пальмового масла путём удаления из них лауриновой и капроновой кислот) — полезного функционального носителя с пребиотическими свойствами, обеспечивающего оптимальную сохранность и доставку в желудочно-кишечный тракт бактерий *L. reuteri*.

Выгодным отличием Реутери ЭКОлаб от многих хорошо известных пробиотиков, прошедших лиофилизацию, является жидкая форма, где бактерии находятся в активном состоянии. Благодаря содержанию живых пробиотических бактерий и их высокоактивных метаболитов препарат способствует восстановлению нормальной микрофлоры кишечника биологическим путём и позволяет сохранить физиологические функции слизистой оболочки кишечника. Обладая кислотоустойчивостью, бактерии не погибают в желудке и поступают в кишечник в жизнеспособном виде. На основании анализа результатов клинических исследований установлены эффективность и безопасность капель Реутери ЭКОлаб для детей с первых дней жизни. Суточная доза, обеспечивающая адекватный и стабильный уровень *L. reuteri* в желудочно-кишечном тракте, составляет 2×10^8 КОЕ *L. reuteri* и содержится в 10 каплях препарата [21].

Применение *L. reuteri*, в том числе Реутери ЭКОлаб (рис. 2), является одним из важных направлений коррекции антибиотикоассоциированных диарей. В настоящее время серьёзной проблемой здравоохранения является увеличение количества резистентных к антимикробным препаратам штаммов патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью, включая MRSA, особенно среди «госпитальных» штаммов.

Проводимые в связи с этим длительные курсы антибиотикотерапии препаратами широкого спектра действия могут нанести сопутствующий ущерб (collateral damage), т.е. привести к формированию клинических и экологических нежелательных эффектов. Клиническим выражением сопутствующего ущерба является дисбиоз кишечника с развитием кишечного синдрома на фоне колонизации биотопов условно-патогенной микрофлорой. *L. reuteri* с высоким уровнем достоверности

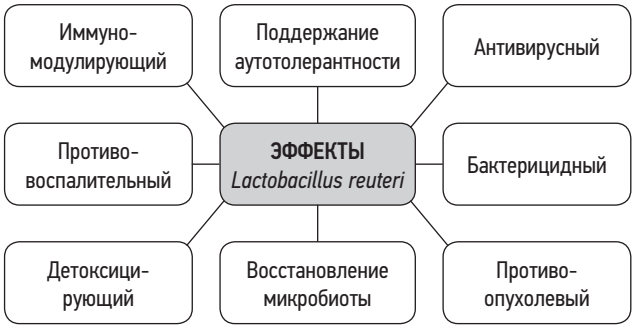

Рис. 1. Биологические эффекты штамма *Lactobacillus reuteri*.
Fig. 1. Biological effects of *Lactobacillus reuteri* strain.

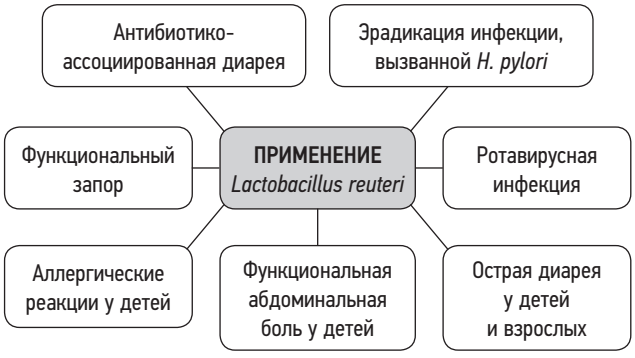

Рис. 2. Применение *Lactobacillus reuteri* для профилактики и коррекции различных состояний и заболеваний.
Fig. 2. The use of *Lactobacillus reuteri* for the prevention and correction of various conditions and diseases.

облегчает возникающие симптомы диареи и синдрома раздражённого кишечника. С другой стороны, экологический сопутствующий ущерб приводит к селекции лекарственно-устойчивых микроорганизмов (с множественной устойчивостью к антимикробным препаратам и даже панрезистентностью), которые вызывают инфекции, трудно поддающиеся терапии, обычно имеющие хроническое течение с высоким процентом осложнений. В этом случае применение пробиотических препаратов с микробицидным и иммуномодулирующим действием в перспективе можно рассматривать как альтернативу традиционной антибиотикотерапии [33].

При лечении острой диареи у детей и взрослых удаётся сократить её длительность в среднем на 32 часа и увеличить вероятность разрешения к третьему дню болезни [7, 9].

Приём препаратов лактобацилл достоверно снижает развитие и проявление симптомов младенческих колик (приступообразный, длительный и безутешный плач без определённой причины). Колики — одна из наиболее распространённых проблем у детей раннего возраста (до 6 месяцев жизни), которая регистрируется у 3–28% новорождённых. Поскольку у младенцев с интенсивными коликами существенно снижен уровень лактобацилл при выраженном увеличении количества колиформных газообразующих бактерий, в кишечнике происходит избыточное газообразование, повышается мышечное напряжение стенок толстой кишки, усиливается перистальтика; в результате возникает дискомфорт и локальный болевой синдром. Противовоспалительный эффект *L. reuteri*, а также положительное воздействие на иннервацию толстой кишки, её сократительную способность и, как следствие, на восприятие боли позволяет рекомендовать препараты, содержащие лактобациллы, для коррекции данной проблемы [34].

Применение Реутери ЭКОлаб в составе эрадикационной терапии инфекции, вызванной *H. pylori*, является важным аспектом при лечении заболеваний гастроэнтерологического профиля. Учитывая высокую инфицированность населения *H. pylori* (50–90%), её возможную роль в развитии других патологий (кардиоваскулярных, аллергических, гематологических заболеваний, сахарного диабета), а также появление в пределах вида *H. pylori* большого количества штаммов, резистентных к антимикробным препаратам, используемых при эрадикции *H. pylori*, назначение пробиотиков является хорошей альтернативой традиционной схеме лечения данной инфекции. *L. reuteri* успешно используется в качестве препарата второй линии на фоне антибиотикотерапии двумя антибактериальными препаратами и ингибитором протонной помпы, поскольку конкурирует с *H. pylori* и подавляет его связывание с рецепторами гликолипидов, тем самым уменьшая бактериальную нагрузку *H. pylori* в кишечнике, в том числе обладает прямым бактерицидным действием в отношении этих бактерий [35, 36].

L. reuteri оказывает положительное воздействие на микробиоценоз ротовой полости за счёт стимуляции синтеза и повышения уровня секреторного иммуноглобулина sIgA, ингибиции роста *Candida spp*., снижения количества *Streptococcus mutans* (антикариесогенная активность), подавления адгезии бактерий и вирусов к эпителиальным клеткам, нейтрализации токсинов [37, 38]. Имеются данные, свидетельствующие об эффективности *L. reuteri* в отношении рота- и энтеровирусов [39], что позволяет рекомендовать Реутери ЭКОлаб для лечения соответствующих острых кишечных инфекций.

Иммуномодулирующие свойства *L. reuteri*, обеспечивающие поддержание иммунологической толерантности и снижение уровня IgE-опосредованных реакций гиперчувствительности, являются основой для применения этих пробиотических бактерий с целью коррекции симптомов атопических заболеваний [40, 41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие большого выбора пробиотиков на фармацевтическом рынке требует от врачей знаний обо всех возможных биологических эффектах этих препаратов. Учитывая, что биологическая активность и физиологическое действие разных штаммов пробиотических микроорганизмов, даже в пределах одного вида или рода, может кардинально отличаться, необходим дифференцированный подход к выбору пробиотика для получения ожидаемой пользы от его приёма. С учётом подтверждённых в научных и клинических исследованиях положительных эффектов, *L. reuteri* можно рассматривать как одно из самых доступных и эффективных средств для профилактики и коррекции широкого спектра патологических состояний и заболеваний.

Биологически активная добавка Реутери ЭКОлаб, сочетающая в себе уникальные свойства живых бактерий *L. reuteri*, высокоактивных продуктов их метаболизма и масла МСТ (функциональный носитель с пребиотическими свойствами, обеспечивающий оптимальную сохранность и доставку в желудочно-кишечный тракт бактерий *L. reuteri*), позволяет применять препарат в комбинированной терапии острой диареи у детей и взрослых, ротавирусной инфекции, при эрадикации инфекций, вызванных *H. pylori*, при антибиотикоассоциированной диарее, функциональной абдоминальной боли и аллергических реакциях у детей. Форма приёма в виде капель, отсутствие в составе спиртов, эмульгаторов, ароматизаторов, консервантов и красителей, отсутствие риска передозировки делают использование Реутери ЭКОлаб не только эффективным, но также удобным и безопасным.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: С.Ю. Тюкавкина, Э.Л. Алутина — концепция, анализ результатов, написание текста статьи; Т.Г. Суранова — сбор данных, систематизация материала, подготовка рукописи, редактирование.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. S.Yu. Tyukavkina, E.L. Alutina — concept, analysis of the results, writing the manuscript; T.G. Suranova — data collection, material systematization, preparation of the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Grumet L., Tromp Y., Stiegelbauer V. The development of high-quality multispecies probiotic formulations: From bench to market // Nutrients. 2020. Vol. 12, N 8. P. 2453. doi: 10.3390/nu12082453

2. Калюжин О.В., Афанасьев С.С., Быков А.С. Пероральные пробиотики как стимуляторы противоинфекционного иммунного ответа в респираторном тракте // Терапевтический архив. 2016. Т. 88, № 5. С. 118–124. doi: 10.17116/terarkh2016885118-124

3. Никонов Е.Л., Попова Е.Л. Микробиота. Москва: Медиа Сфера; 2019. 255 с.

4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021. Т. 31, № 2. С. 65–69. doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91

5. Осипова И.Г., Евлашкина В.Ф., Давыдов Д.С., Саканян Е.И. Общие фармакопейные статьи на препараты пробиотики для Государственной фармакопеи РФ XIII издания: первый опыт в мировой фармакопейной практике // Int J Applied Fundamental Res. 2016. № 6. С. 272–276.

6. Гаврилова Н.Н., Ратникова И.А., Оразымбет С.Э., и др. Селекция активных штаммов пробиотических бактерий с широким спектром биологической активности и резистентностью к антибиотикам // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2021. № 7. С. 12–16.

7. Плоскирева А.А. Пробиотическая терапия: от показаний к выбору // Русский медицинский журнал. 2018. Т. 26, № 2-2. С. 100–101.

8. Strandwitza P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota // Brain Res. 2018. Vol. 1693, Pt. B. P. 128–133. doi: 10.1016/j.brainres.2018.03.015

9. Кайбышева В.О., Никонов Е.Л. Пробиотики с позиции доказательной медицины // Доказательная гастроэнтерология. 2019. Т. 8, № 3. С. 45–54. doi: 10.17116/dokgastro2019803145

10. Trick W.E., Sokalski S.J., Johnson S., et al. Effectiveness of probiotic for primary prevention of Clostridium difficile infection: A single-center before-and-after quality improvement intervention at a tertiary-care medical center // Inf Control Hospital Epidemiol. 2018. Vol. 39, N 7. P. 765–770. doi: 10.1017/ice.2018.76

11. Sniffen J.C., McFarland L.V., Evans C.T., Goldstein E.J. Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidence-based practical guide // PLoS One. 2018. Vol. 13, N 12. P. e0209205. doi: 10.1371/journal.pone.0209205

12. Rondanelli M., Faliva M.A., Perna S., et al. Using probiotics in clinical practice: Where are we now? A review of existing metaanalyses // Gut Microbes. 2017. Vol. 8, N 6. P. 521–543. doi: 10.1080/19490976.2017.1345414

13. Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence (Background Document). Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Режим доступа: https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/explanation-of-the-2011-ocebm-levels-of-evidence. Дата обращения: 15.02.2023.

14. Червинец В.М., Миронов А.Ю., Червинец Ю.В., Базлов С.Н. Состояние и значение микробиоценозов пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни, хроническом гастрите, эзофагите // Клиническая лабораторная диагностика. 2020. Т. 65, № 1. С. 42–49. doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-1-42-49

15. Харсеева Г.Г., Алиева А.А., Сылка О.И., и др. Способность к адгезии типовых и биопленочных культур токсигенных штаммов Corynebacterium diphtheriae // Альманах клинической медицины. 2017. Т. 45, № 2. С. 154–158. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-2-154-158

16. Захарова И.Н., Бережная И.В., Климов Л.Я., и др. Пробиотики при респираторных заболеваниях: есть ли пути взаимодействия и перспективы применения? // Медицинский совет. 2019. № 2. С. 173–182. doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-173-182

17. Давыдова М.М. Микробиология, вирусология и иммунология полости рта: учебник (2-е изд., перераб. и доп.). Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 720 с.

18. Зверев В.В., Бойченко М.Н. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: в 2-х томах. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014.

19. Червинец Ю.В., Червинец В.М., Шендеров Б.А. Современные представления о биотехнологическом потенциале симбиотической микробиоты человека // Верхневолжский медицинский журнал. 2018. Т. 17, № 1. С. 19–26.

20. Семенихина В.Ф., Рожкова И.В., Бегунова А.В., и др. Разработка биотехнологии кисломолочного продукта с Lactobacillus reuteri LR1 и исследование его функциональных свойств в эксперименте in vitro и in vivo // Вопросы питания. 2018. Т. 87, № 5. С. 52–62. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10053

21. Холодков С.В., Безродный С.Л., Киселева В.А., Помазанов В.В. Технология конструирования биологически активной добавки на основе Lactobacillus reuteri // Известия ГГТУ. Медицина, фармация. 2021. № 3. С. 69–73.
22. Червинец В.М., Червинец Ю.В., Петрова О.А., и др. Микробиота желудочно-кишечного тракта новорожденных первого месяца жизни в Тверской области // Клиническая лабораторная диагностика. 2018. Т. 63, № 9. С. 579–583. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-9-579-583
23. Корниенко Е.А. Пищевая аллергия, кишечная микробиота и пробиотики. Медицинский совет // 2022. Т. 1, № 1. С. 178–183. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-178-183
24. Харсеева Г.Г., Тюкавкина С.Ю. Основы вакцинологии. Оценка поствакцинального иммунитета (материал для подготовки лекции) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 3. С. 106–118. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-106-118
25. Гасретова Т.Д., Тюкавкина С.Ю., Харсеева Г.Г., Алутина Э.Л. Стрептококки. Микробиологическая диагностика стрептококковых инфекций: учебное пособие. Ростов-на-Дону, 2016. 72 с.
26. Алиева А.А., Харсеева Г.Г., Лабушкина А.В., и др. Способность к адгезии и инвазии типовых и биопленочных культур токсигенных штаммов биопленок Corynebacterium diphtheriae // Проблемы медицинской микологии. 2017. Т. 19, № 2. С. 32.
27. Захарова И.Н., Бережная И.В., Сугян Н.Г., и др. Что мы знаем сегодня о Lactobacillus reuteri? // Медицинский совет. 2018. № 2. С. 163–169. doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-163-169
28. Kiňová H.S., Bilková A. Isolation and identification of new lactobacilli from goatling stomach and investigation of reuterin production in Lactobacillus reuteri strains // Folia Microbiologica. 2013. Vol. 58, N 1. P. 33–38. doi: 10.1007/s12223-012-0166-x
29. Spinler J.K., Sontakke A., Hollister E., et al. From prediction to function using evolutionary genomics: Human-specific ecotypes of Lactobacillus reuterihave diverse probiotic functions // Genome Biol Evolution. 2014. Vol. 6, N 7. P. 1772–1789. doi: 10.1093/gbe/evu137
30. 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 Antimicrobial Proteins. 2017. Vol. 9, N 3. P. 278–283. doi: 10.1007/s12602-016-9246-6
31. Pandey S.P., Bender M.J., Meisel M. Systemic immunoregulatory consequences of gut commensal translocation AC McPherson // Trends Immunol. 2021. Vol. 42, N 2. P. 137–150. doi: 10.1016/j.it.2020.12.005
32. Luo M., Hu M., Feng X., et al. Preventive effect of Lactobacillus reuteri on melanoma // Biomed Pharmacother. 2020. N 126. P. 109929. doi: 10.1016/j.biopha.2020.109929
33. Попова Е.Н., Орлова А.С., Пономарев А.Б., и др. Возможности применения пробиотиков в антивозрастном аспекте. Микробиота. Москва: Медиа Сфера, 2019. 256 с.
34. Комарова О.Н. Эффективность применения Lactobacillus reuteri в клинической практике // Русский медицинский журнал. 2021. Т. 4, № 3. С. 277–283. doi: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-277-283
35. Gong Y., Li Y., Sun Q. Probiotics improve efficacy and tolerability of triple therapy to eradicate Helicobacter pylori: A meta-analysis of randomized controlled trials // Int J Clin Exp Med. 2015. N 8. P. 6530–6543.
36. Червинец Ю.В., Червинец В.М., Миронов А.Ю. Симбиотические взаимоотношения лактобацилл и микроорганизмов желудочно-кишечного тракта. Монография. Тверь: РИЦ ТГМА, 2016. 214 с.
37. Червинец В.М., Червинец Ю.В., Леонтьева А.В., и др. Микробиом полости рта у больных парадонтитом, адгезивные и биопленкообразующие свойства // Клиническая лабораторная диагностика. 2021. Т. 66, № 1. С. 45–51. doi: 10.18821/0869-2084-2021-66-1-45-51
38. Ho S.N., Acharya A., Sidharthan S., et al. A systematic review and meta-analysis of clinical, immunological, and microbiological shift in periodontitis after nonsurgical periodontal therapy with adjunctive use of probiotics // J Evid Based Dent Pract. 2020. Vol. 2, N 1. P. 101397. doi: 10.1016/j.jebdp.2020.101397
39. 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. N 13. P. 111. doi: 10.1186/s12985-016-0567-6
40. Николаева С.В., Каннер Е.В., Шушакова Е.К., Плоскирева А.А. Один штамм L. reuteri — множество возможностей. Актуальные вопросы применения в педиатрии // Русский медицинский журнал. 2022. Т. 5, № 1. С. 72–77. doi: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-72-77
41. Rusu E., Enache G., Cursaru R., et al. Prebiotics and probiotics in atopic dermatitis (Review) // Exp Ther Med. 2019. Vol. 18, N 2. P. 926–931. doi: 10.3892/etm.2019.7678

REFERENCES

1. Grumet L, Tromp Y. Stiegelbauer V. The development of high-quality multispecies probiotic formulations: From bench to market. *Nutrients*. 2020;12(8):2453. doi: 10.3390/nu12082453
2. Kalyuzhin OV, Afanasev SS, Bykov AS. Oral probiotics as anti-infectious immune response stimulators in the respiratory tract. *Ter Arkh.* 2016;88(5):118-124. (In Russ). doi: 10.17116/terarkh2016885118-124
3. Nikonov EL, Popova EL. Microbiota. Moskow: Media Sfera; 2019. 255 p. (In Russ).
4. Ivashkin VT, Mayev IV, Abdulganieva DI, et al. Practical recommendations of scientific society for the study of human microbiome and the russian gastroenterological association on use of probiotics, prebiotics, synbiotics and functional foods in treatment and prevention of gastroenterological diseases in childrenand adults. *Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2021;31(2):65–91. (In Russ). doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91
5. Osipova IG, Evlashkina VF, Davydov DS, Sakanjan EI. General monographs on probiotics preparations for state pharmacopoeia of the Russian Federation XIII edition first experience in the world pharmacopoeia practice. *Int J Applied Fundamental Res.* 2016;(6):272–276. (In Russ).
6. Gavrilova NN, Ratnikova IA, Orazymbet SE. Breeding of active strains of probiotic bacteria with a wide spectrum of biological activity and antibiotic resistance. *Int J Applied Fundamental Res.* 2021;(7):12–16. (In Russ).
7. Ploskireva AA. Probiotic therapy: from indications to choice. *Russ Med J.* 2018;26(2-2):100–101. (In Russ).

8. Strandwitza P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*. 2018;1693(Pt B):128–133. doi: 10.1016/j.brainres.2018.03.015
9. Kaibysheva VO, Nikonov EL. Probiotics from the standpoint of evidence-based medicine. *Russ J Evidence-Based Gastroenterol*. 2019;8(3):45–54. (In Russ). doi: 10.17116/dokgastro2019803145
10. Trick WE, Sokalski SJ, Johnson S, et al. Effectiveness of probiotic for primary prevention of Clostridium difficile infection: A single-center before-and-after quality improvement intervention at a tertiary-care medical center. *Inf Control Hospital Epidemiol*. 2018;39(7):765–770. doi: 10.1017/ice.2018.76
11. Sniffen JC, McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJ. Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidence-based practical guide. *PLoS One*. 2018;13(12):e0209205. doi: 10.1371/journal.pone.0209205
12. Rondanelli M, Faliva MA, Perna S, et al, Castel-lazzi AM. Using probiotics in clinical practice: Where are we now? A review of existing metaanalyses. *Gut Microbes*. 2017;8(6):521–543. doi: 10.1080/19490976.2017.1345414
13. Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence (Background Document). Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Available from: https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/explanation-of-the-2011-ocebm-levels-of-evidence. Accessed: 15.02.2023.
14. Chervinets VM, Mironov AY, Chervinets YV, Bazlov SN. The state and role of esophagus, stomach, intestinal microbiota in patients with ulcer disease, chronic gastritis, esophagitis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2019;65(1):42–49 (In Russ). doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-1-42-49
15. Kharseeva GG, Alieva AA, Sylka OI, et al. Adhesivity of standard and biofilm cultures of toxigenic Corynebacterium diphtheriae strains. *Almanac Clin Med*. 2017;45(2):154–158. (In Russ). doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-2-154-158
16. Zakharova IN, Berezhnaya IV, Klimov LY, et al. Probiotics in the management of respiratory diseases: Ways of interaction and therapeutic perspectives. *Meditsinsky Sovet*. 2019;(2):173–182. (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-173-182
17. Davydova MM. Microbiology, virology and immunology of the oral cavity: Textbook (2nd ed, revised and updated). Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 720 p. (In Russ).
18. Zverev VV, Boychenko MN. Medical microbiology, virology and immunology: Textbook on the discipline "Microbiology, virology and immunology" for students of institutions of higher professional education studying in the specialties 060101.65 "Medical care", 060103.65 "Pediatrics", 060104.65 "Medical and preventive care" in 2 volumes. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ).
19. Chervynets YV, Chervynets VM, Shenderov BA. Modern ideas about the biotechnological potential of human symbiotic microbiota. *Upper Volga Med J*. 2018;17(1):19–26. (In Russ).
20. Semenikhina VF, Rozhkova IV, Begunova AV, et al. Development of biotechnology of fermented milk product with Lactobacillus reuteri LR1 and the evaluation of its functional property in experiment in vitro and in vivo. *Problems Nutrition*. 2018;87(5):52–62. (In Russ). doi: 10.24411/0042-8833-2018-10053
21. Kholodkov SV, Bezrodny SL, Kiseleva VA, Pomazanov VV. Technology for designing a biologically active supplemented based on Lactobacillus reuteri. *News GSTU. Medicine, Pharmacy*. 2021;(3):69–73. (In Russ).
22. Chervinets VM, Chervinets YV, Petrova OA, et al. Gastrointestinal microbiota of the newborns of the first month of life of the Tver region. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2018;63(9):579–583 (In Russ). doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-9-579-583
23. Kornienko EA. Food allergies, intestinal microbiota and probiotics. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(1):178–183. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-178-183
24. Kharseeva GG, Tyukavkina SY. Fundamentals basics. Assessment of artificial active immunity (material for preparing the lecture). *Inf Bolezni: Novosti Mneniya Obuchenie*. 2020;9(3):106–118. (In Russ). doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-106-118
25. Gasretova TD, Tyukavkina SY, Kharseeva GG, Alutina EL. Streptococci. Microbiological diagnostics of streptococcal infections: Textbook. Rostov-on-Don; 2016. 72 p. (In Russ).
26. Alieva AA, Kharseyeva G, Labushkina AV, et al. Ability of biofilm model and cultures toxigenic strains Corynebacterium diphtheriae to adhesion and invasion. *Problems Med Mycology*. 2017;19(2):32. (In Russ).
27. Zakharova IN, Berezhnaya IV, Sugyan NG, et al. What do we know today about Lactobacillus reuteri? *Med Council*. 2018;(2):163–169. (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-163-169
28. Kiňová HS, Bilková A. Isolation and identification of new lactobacilli from goatling stomach and investigation of reuterin production in Lactobacillus reuteri strains. *Folia Microbiologica*. 2013;58(1):33–38. doi: 10.1007/s12223-012-0166-x
29. Spinler JK, Sontakke A, Hollister E, et al. From prediction to function using evolutionary genomics: Human-specific ecotypes of Lactobacillus reuterihave diverse probiotic functions. *Genome Biol Evolution*. 2014;6(7):1772–1789. doi: 10.1093/gbe/evu137
30. Castiblanco GA, Yucel-Lindberg T, Roos S, Twetman S. Effect of lactobacillus reuteri on cell viability and PGE2 production in human gingival fibroblasts. *Probiotics Antimicrobial Proteins*. 2017;9(3):278–283. doi: 10.1007/s12602-016-9246-6
31. Pandey SP, Bender MJ, Meisel M. Systemic immunoregulatory consequences of gut commensal translocation AC McPherson. *Trends Immunol*. 2021;42(2):137–150. doi: 10.1016/j.it.2020.12.005
32. Luo M, Hu M, Feng X, et al. Preventive effect of Lactobacillus reuteri on melanoma. *Biomed Pharmacother*. 2020;(126):109929. doi: 10.1016/j.biopha.2020.109929
33. Popova EN, Orlova AS, Ponomarev AB, et al. The possibilities of using probiotics in the anti-aging aspect. Microbiota. Moscow: Media Sfera; 2019. 256 p. (In Russ).
34. Komarova ON. Efficacy of Lactobacillus reuteri in clinical practice. *Russ Med J*. 2021;4(3):277–283. (In Russ). doi: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-277-283
35. Gong Y, Li Y, Sun Q. Probiotics improve efficacy and tolerability of triple therapy to eradicate Helicobacter pylori: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2015;(8):6530–6543.
36. Chervinets YV, Chervinets VM, Mironov AY. Symbiotic relationship betweeen lactobacilli and microorganisms of the gastrointestinal tract. Tver: Tverskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii; 2016. 214 p. (In Russ).
37. Chervinets VM, Chervinets YV, Leonteva AV, et al. The microbiome of oral cavity patients with periodontitis, adhesive and biofilm forming properties. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2021;66(1):45–51. (In Russ.). doi: 10.18821/0869-2084-2021-66-1-45-51
38. Ho SN, Acharya A, Sidharthan S, et al. A Systematic review and meta-analysis of clinical, immunological, and microbiological shift

in periodontitis after nonsurgical periodontal therapy with adjunctive use of probiotics. *J Evid Based Dent Pract*. 2020;20(1):101397. doi: 10.1016/j.jebdp.2020.101397

39. Ang LY, Too HK, Tan EL, 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

40. Nikolaeva SV, Kanner EV, Shushakova EK, Ploskireva AA. One strain of L. reuteri: Many possibilities. Topical issues of application in pediatrics. *Russ Med J*. 2022;5(1):72–77. doi: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-72-77

41. Rusu E, Enache G, Cursaru R, et al. Prebiotics and probiotics in atopic dermatitis (Review). *Exp Ther Med*. 2019;18(2):926–931. doi: 10.3892/etm.2019.7678

ОБ АВТОРАХ

*** Суранова Татьяна Григорьевна**, канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28;
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3411-1027;
eLibrary SPIN: 7326-5273; e-mail: suranovatatiana@mail.ru

Тюкавкина Светлана Юрьевна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9291-2012;
eLibrary SPIN: 2796-8796; e-mail: galinagh@bk.ru

Алутина Эльвира Львовна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6968-0583;
eLibrary SPIN: 8657-9480; e-mail: galinagh@bk.ru

AUTHORS' INFO

*** Tatiana G. Suranova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
address: 28 Orekhovy boulevard, Moscow, 115682, Russia;
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3411-1027;
eLibrary SPIN: 7326-5273; e-mail: suranovatatiana@mail.ru

Svetlana Yu. Tyukavkina, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9291-2012;
eLibrary SPIN: 2796-8796; e-mail: galinagh@bk.ru

Elvira L. Alutina, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6968-0583;
eLibrary SPIN: 8657-9480; e-mail: galinagh@bk.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author