УДК 57.084.2+579.864.1+612.392.98+57.063.8+616.34-009.74-053.2
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.75.34.002

ПРОБИОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ШТАММОВ *LACTOBACILLUS REUTERI (L. REUTERI)*

© Валерия Павловна Новикова, Динара Мафрудиновна Магамедова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:
Валерия Павловна Новикова — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующий лабораторией Медико-социальных проблем в педиатрии НИЦ. E-mail: novikova-vp@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-0992-1709 SPIN 1875-8137

Для цитирования: Новикова В.П., Магамедова Д.М. Пробиотические свойства штаммов *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 3. С. 36–53. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.75.34.002

Поступила: 07.06.2023 **Одобрена: 10.08.2023** **Принята к печати: 12.09.2023**

Резюме. Статус «пробиотик» присваивается тем микроорганизмам, которые считаются безопасными и соответствуют определенным критериям. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (*L. reuteri*) — хорошо изученная бактерия, способная колонизировать у людей различные участки тела. Штамм, который используется сегодня, *L. reuteri* DSM 17938, недавно переименованный в *Limosilactobacillus reuteri* (*L. reuteri*), является пробиотиком, хорошо идентифицированным по его благотворному влиянию на некоторые желудочно-кишечные заболевания. Пробиотический эффект *L. reuteri* обусловлен целым комплексом особенных свойств. *L. reuteri* способен влиять на биоразнообразие, состав и метаболическую функцию микробиоты кишечника, полости рта и влагалища. Эти эффекты в значительной степени штаммоспецифичны. Основной терапевтической мишенью воздействия *L. reuteri* являются младенческие колики. У младенцев, помимо купирования колик и модуляции кишечной микробиоты, *L. reuteri* способны усиливать барьерную функцию слизистой оболочки, которая необходима для блокирования проникновения внешних антигенов и токсинов. Литературные данные свидетельствуют об эффективности *L. reuteri* при острой водянистой диарее, против *H. pylori* и при других заболеваниях: атопическом дерматите, ожирении, при кариесе, расстройствах аутистического спектра, аутоиммунных заболеваниях, в том числе воспалительных заболеваниях кишечника и системной красной волчанке и др. Безопасность и переносимость *L. reuteri* доказана многочисленными клиническими исследованиями. Существует несколько штаммов *L. reuteri* с различным происхождением, и многие из пробиотических функций *L. reuteri* зависят от штамма. И поэтому в будущем, возможно, может быть выгодно комбинировать различные штаммы *L. reuteri*, чтобы максимизировать их полезные эффекты.

Ключевые слова**:** *пробиотик; L. reuteri; Limosilactobacillus reuteri; младенческие колики.*

PROBIOTIC PROPERTIES OF *LACTOBACILLUS REUTERI (L. REUTERI)* STRAINS

© Valeria P. Novikova, Dinara M. Magamedova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:
Valeria P. Novikova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a Course in General Child Care, Head of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, National Research Center.
E-mail: novikova-vp@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-0992-1709 SPIN 1875-8137

For citation: Novikova VP, Magamedova DM. Probiotic properties of *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) strains. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023; 11(3): 36-53. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.75.34.002

Received: 07.06.2023 **Revised: 10.08.2023** **Accepted: 12.09.2023**

Abstract. Probiotic status is given to microorganisms that are considered safe and meet certain criteria. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (*L. reuteri*) is a well-studied bacterium that can colonize various parts of the body in humans. The strain in use today, L. reuteri DSM 17938, recently renamed *Limosilactobacillus reuteri* (*L. reuteri*), is a probiotic well identified for its beneficial effects on several gastrointestinal diseases. The probiotic effect of

L. reuteri is due to a whole range of special properties. *L. reuteri* is able to influence the biodiversity, composition and metabolic function of the gut, oral and vaginal microbiota. These effects are largely strain-specific. The main therapeutic target of *L. reuteri* is infantile colic. In infants, in addition to relieving colic and modulating the intestinal microbiota, *L. reuteri* is able to enhance the mucosal barrier function, which is necessary to block the entry of external antigens and toxins. Literature data indicate the effectiveness of *L. reuteri* in acute watery diarrhea, against *H. pylori* and other diseases: atopic dermatitis, obesity, caries, autism spectrum disorders, autoimmune diseases, incl. inflammatory bowel disease and systemic lupus erythematosus, etc. The safety and tolerability of *L. reuteri* has been proven by numerous clinical studies. There are several strains of *L. reuteri* with different origins and many of the probiotic functions of *L. reuteri* are strain dependent. Therefore, in the future, it may be advantageous to combine different strains of *L. reuteri* in order to maximize their beneficial effects.

Key words: *probiotic; L. reuteri; Limosilactobacillus reuteri; infant colic.*

Lactobacillus reuteri DSM 17938 (*L. reuteri*) — хорошо изученная бактерия, способная колонизировать широкий спектр позвоночных, включая свиней, грызунов и кур. Эволюция адаптировала бактерию к организмам большого количества млекопитающих [1]. У людей *L. reuteri* обнаруживается в различных участках тела, включая желудочно-кишечный тракт, мочевыводящие пути, кожу и грудное молоко [2, 3]. *L. reuteri* была впервые описана в 1962 году как гетероферментативный вид, который растет в атмосферах с ограниченным содержанием кислорода и колонизирует проксимальные отделы желудочно-кишечного тракта людей и животных [17]. Примерно в 1990 году клинически были доказаны пробиотические свойства материнского штамма *L. reuteri* — ATCC 55730 [5]. После удаления геноносных плазмид устойчивости к антибиотикам из *Lactobacillus reuteri* ATCC 55 730 был генерирован штамм, который используется сегодня, *L. reuteri* DSM 17938 [6]. Он принадлежит к роду *Lactobacillus*, который включает в себя многие другие грамположительные кислородоустойчивые ферментативные бактерии, такие как *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei* и *L. rhamnosus* [7]. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, недавно переименованный в *Limosilactobacillus reuteri* (*L. reuteri*), является пробиотиком, хорошо идентифицированным по его благотворному влиянию на некоторые желудочно-кишечные заболевания [2, 4, 8–10].

Пробиотический эффект *L. reuteri* обусловлен целым комплексом особенных свойств. Благодаря способности образовывать биопленки [4, 11], колонии *L. reuteri* устойчивы к низким значениям pH и солям желчи [12]. Доказано, что *L. reuteri* способен прикрепляться к муцину, кишечному эпителию и к эпителиальным клеткам кишечника у ряда позвоночных [13]. Предполагается, что механизм адгезии обусловлен связыванием поверхностных молекул бактерий со слоем слизи. Белки, связывающие слизь (MUBs), и MUB-подобные белки, кодируемые специфичными для *Lactobacillales* кластерами белков, кодирующих гены, выступают в роли адгезинов [14]. Значительное разнообразие MUB среди штаммов *L. reuteri* и различия в количестве MUB на клеточной поверхности коррелируют с их способностью связывать слизь [15]. Специфичная для штамма роль MUB в распознавании элементов слизи и/или их способности стимулировать агрегацию может объяснить вклад MUB в адгезию *L. reuteri*. Факторы, которые опосредуют прикрепление к поверхностям, включают множество крупных поверхностных белков, MUB A, глюкозилтрансферазу A (GtfA) и инулосукразу (Inu) и D-аланиловый эфир [2]. Изучены связи адгезии бактерий к эпителию желудочно-кишечного тракта хозяина и способности бактерий к образованию биопленок. Многочисленные опыты *in vitro* и на разных животных, в том числе безмикробных грызунах, показали, что формирование биопленки штаммов *L. reuteri* зависит от происхождения штаммов-хозяев. Так, образование биопленки *L. reuteri* TMW1.106 связано с молекулами GtfA и Inu [16]; *L. reuteri* 70902 и система secA2-SecY2 являлись ключевыми факторами, регулирующими образование биопленки из *L. reuteri* 100-23 у мышей без микробов [17]; двухкомпонентные системы *bfrKRT* и *cemAKR* связаны с образованием биопленки *L. reuteri* 100-23 [18]; *L. reuteri* RC-14 способен проникать в зрелую биопленку *E. coli* и становиться ее частью [19].

Пробиотический потенциал *L. reuteri* связан также с производством их метаболитов, оказывающих антимикробное и иммуномодулирующее действие [2]. Самым изученным является реутерин, представляющий собой смесь различных форм 3-гидроксипропионового альдегида (3-HPA) [20]. Большинство штаммов *L. reuteri* могут метаболизировать глицерин с образованием реутерина в реакции, зависимой от глицеролдегидратазы и опосредованной коферментом B12 [21, 22]. Некоторые другие бактерии также могут продуцировать 3-HPA [23], но только *L. reuteri* способны секретировать его в значительном количестве, превышающем биоэнергетическую потребность [24]. Важным соединением в антимикробной активности реутерина является

акролеин-цитотоксический электрофил, в который 3-HPA может спонтанно превращаться. Конъюгация гетероциклических аминов также зависит от образования акролеина [25]. Реутерин может ингибировать широкий спектр микроорганизмов, в основном грамотрицательных бактерий, в то время как сами штаммы *L. reuteri* проявляют выраженную устойчивость к реутерину [26].

Некоторые штаммы *L. reuteri*, помимо реутерина, продуцируют и другие антимикробные вещества: молочную кислоту, уксусную кислоту, этанол, реутерициклин [21]. Благодаря синтезу этих веществ, *L. reuteri* эффективен против различных бактериальных инфекций желудочно-кишечного тракта: *Helicobacter pylori, E. coli, Clostridium difficile* и сальмонеллы [27–30]. Кроме того, за счет метаболитов, имеющих противовирусные свойства, *L. reuteri* эффективен против пневмовирусов, цирковирусов, ротавирусов, вирусов Коксаки и папилломавирусов [31–34]. Имеются сообщения, что *L. reuteri* также останавливает рост и убивает различные виды *Candida* [35].

Некоторые штаммы *L. reuteri* (например, бактерия-комменсал человека *L. reuteri* 6475) превращают аминокислоту L-гистидин в гистамин [36], который подавляет выработку фактора некроза опухоли (TNF) из стимулированных моноцитов человека за счет активации H_2-рецепторов гистамина, увеличения внутриклеточного цАМФ и протеинкиназы А, а также ингибирования передачи сигналов MEK/ERK [37]. Многочисленные экспериментальные работы демонстрируют участие гистамина в подавлении воспаления кишечника у моделей мышиного колита [38, 39].

Катаболиты триптофана *L. reuteri* были признаны лигандами для рецептора арильных углеводородов (AhR). Активируя AhR, *L. reuteri* может стимулировать локальную продукцию IL-22 из врожденных лимфоидных клеток (ILCS) и индуцировать развитие регуляторных $CD4^+CD8aa^+$ двойноположительных интраэпителиальных лимфоцитов [50, 51]. Учитывая, что AhR экспрессируется повсеместно, *L. reuteri* и его метаболиты могут влиять на многие другие типы иммунных клеток, помимо ILC и Т-клеток [52].

Обнаружены 4 штамма *L. reuteri* различного происхождения, среди которых наиболее изучены *L. reuteri* CRL1098 и *L. reuteri* JCM1112, которые способны продуцировать различные типы витаминов, в том числе витамин B_{12} (кобаламин) и B_9 (фолиевая кислота). Витамин B_{12} жизненно важен для производства реутерина, поскольку для восстановления глицерина до 3 ГПА требуется кофермент, зависящий от B_{12} [40–42].

L. reuteri также может продуцировать гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) — основной ингибирующий нейротрансмиттер в центральной нервной системе [57]. Не исключено, что это обусловливает влияние микроорганизма на висцеральную чувствительность [58].

Экзополисахарид (EPS) ЭПС, синтезируемый *L. reuteri*, важен для образования биопленки и прилипания *L. reuteri* к эпителиальным поверхностям [11]. Многочисленные экспериментальные работы на животных показали, что ЭПС способен ингибировать адгезию *E. coli* к эпителиальным клеткам [43, 44], подавлять экспрессию генов провоспалительных цитокинов, которые индуцируются инфекцией *E. coli*, включая IL-1β и IL-6, подавлять связывание энтеротоксигенной *E. coli* с эритроцитами животных [45] и индуцировать Foxp3+ регуляторные Т-клетки (Treg) в селезенке [46].

Свойство *L. reuteri* индуцировать Treg в значительной степени зависит от штамма. Описана опосредованная *L. reuteri ATCC PTA, 6475, L. reuteri DSM 17938, L. reuteri 100-23, L. reuteri ATCC 23272, L. reuteri RC-14* индукция клеток Treg при ожирении, некротическом энтероколите, воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), атопическом дерматите, системной красной волчанке, заживлении ран и других состояниях [2]. Кроме воздействия на Treg-клетки, *L. reuteri* может подавлять ответы Th1/Th2 у мышей с дефицитом Treg [47]. Некоторые штаммы *L. reuteri* способны снижать выработку многих провоспалительных цитокинов (MCP-1, TNF, IL-6, TNF, IL-22) [48, 49]. В то же время исследования, посвященные изучению влияния *Lactobacillus reuteri* на уровни свободного секреторного IgA (sIgA) в различных тканях (в крови, слюне, грудном молоке), дают противоречивые результаты, что связано, по-видимому, с использованием разных штаммов [53–56].

Иммунная система человека и животных тесно взаимосвязана с кишечной микробиотой [59]. В настоящее время доказано, что нарушения микробиоты могут способствовать развитию заболеваний, а восстановление микробиоты предотвращает или улучшает течение некоторых заболеваний [60]. *L. reuteri* способен влиять на биоразнообразие, состав и метаболическую функцию микробиоты кишечника, полости рта и влагалища. Эти эффекты в значительной степени штаммоспецифичны [18, 61, 62]. На моделях грызунов было продемонстрировано, что *L. reuteri* DSM17938 увеличивает количество типов *Firmicutes* и родов *Lactobacillus* и *Oscilospira* в кишечнике [47], уменьшая при этом мультиорганное воспаление; *L. reuteri* 6475 приводил к увеличению биоразнообразия микробиоты как в тощей, так и в подвздошной кишке [63]; *L. reuteri* C10-2-1 модулирует разнообразие кишечной микробиоты в подвздошной кишке [53].

Ряд исследователей изучали влияние *L. reuteri* DSM 17938 на кишечную микробиоту младенцев.

В одном исследовании назначение этого штамма детям в возрасте от 2 недель до 4 месяцев, рожденным путем кесарева сечения, снижало количество энтеробактерий и повышало число бифидобактерий, т.е. модулировало развитие кишечной микробиоты в направлении состава микробиоты, обнаруженной у младенцев, родившихся вагинально. В то же время структура кишечной микробиоты новорожденных, рожденных вагинально, оставалась неизменной после приема добавок *L. reuteri*. [62]. В исследовании Savino и соавт. (2015) назначение младенцам того же штамма *L. reuteri* приводило к снижению количества анаэробных грамотрицательных и увеличению количества грамположительных бактерий в кишечной микробиоте, тогда как содержание энтеробактерий и энтерококков было в значительной степени снижено [64]. Различия в результатах двух исследований могут быть связаны с разным возрастом обследуемых, продолжительностью лечения, способом введения и дозировкой.

Штамм *L. reuteri* NCIMB 30242, вводимый в виде капсул с замедленным высвобождением в течение 4 недель, увеличивал соотношение *Firmicutes* и *Bacteroidetes* у здоровых взрослых людей [65]. Механизм модуляции кишечной микробиоты у них связывают со способностью этого штамма активировать гидролазу желчных солей и увеличивать содержание в крови циркулирующей желчной кислоты [66]. Модуляция микробиоты кишечника с помощью штамма *L. reuteri* DSM 17938 проводилась также у больных сахарным диабетом 2-го типа и муковисцидозом [2].

Помимо модуляции кишечной микробиоты, *L. reuteri* способны усиливать барьерную функцию слизистой оболочки, которая необходима для блокирования проникновения внешних антигенов и токсинов [67]. На животных моделях продемонстрировано, что *L. reuteri* может уменьшить перемещение бактерий из желудочно-кишечного тракта в брыжеечные лимфатические узлы, повышать экспрессию белков плотного соединения (TJ) в эпителиальных клетках кишечника, что подавляет транслокацию провоспалительных молекул, таких как LPS [68–70]. *L. reuteri* способен снижать проницаемость кишечника у детей с атопическим дерматитом; при этом значительно улучшается клиническая картина заболевания [71].

Помимо влияния на микробиоту кишечника и кишечную проницаемость, *L. reuteri* способны влиять на микробиоту других биотопов. Наиболее изучены эффекты двух штаммов *L. reuteri* — DSM 17938 и PTA 5289 — на микробиоту полости рта: изменения состава микробиоты, уменьшение количества патогенов пародонта в поддесневой микробиоте [72]. Есть исследования, демонстрирующие положительное влияние *L. reuteri* RC-14 на микробиоту влагалища у женщин в постменопаузе и у пациенток с бактериальным вагинозом [73, 74].

Благодаря выраженному модулирующему воздействию на микробиоту хозяина и иммунные реакции, хорошему профилю безопасности, *L. reuteri* является достойным кандидатом для профилактики и/или лечения различных заболеваний. Терапевтический потенциал различных штаммов *L. reuteri* изучался при различных болезнях, и результаты во многих случаях были многообещающими [2, 60].

Основная терапевтическая мишень воздействия *L. reuteri* — младенческие колики [75]. Колики у младенцев характеризуются беспокойством или неумеренным плачем; они встречаются в 10–30% случаев. Точная причина и эффективное лечение этого состояния остаются неясными [76]. Клиническая эффективность *L. reuteri* DSM 17938 [77–81] и *L. reuteri* ATCC 55730 [86] в виде снижения беспокойства и продолжительности крика была продемонстрирована в большом количестве клинических испытаний. Имеются сообщения, что применение *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 показало положительный лечебный и профилактический эффект исключительно у детей, находящихся на грудном вскармливании (применение в течение 21–28 дней), тогда как при искусственном вскармливании не было получено положительного результата [82, 83]. Возможно, это связано с тем, что *L. reuteri* содержится в грудном молоке большинства женщин [87]. F. Savino и соавт., наряду с клиническим эффектом, отметили увеличение количества лактобацилл и уменьшение *E. coli* в фекальной микробиоте на фоне приема *L. reuteri* [81]. В то же время есть исследования, не подтвердившие влияния *L. reuteri* на микробиоту кишечника [84] и на длительность крика у младенцев [85]. Поскольку большинство клинических исследований были успешны, эксперты считают клиническую эффективность *L. reuteri* DSM 17938 доказанной [88, 89]. Неудача некоторых исследований может быть объяснена различиями в дозировке *L. reuteri*, возрастом младенцев, когда были начаты исследования, или базовой структурой микробиоты испытуемых.

Применение *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 оказалось эффективным для профилактики и лечения срыгиваний у младенцев [77, 90], купирования функциональной абдоминальной боли [91, 92], лечения запоров у детей и взрослых [10], профилактики и лечения диареи [10].

Значительное количество работ посвящено исследованию эффективности *L. reuteri* при констипации. Механизм действия эффективности *L. reuteri* связывают со способностью продуцировать короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), снижать внутрипросветный уровень pH кишечника, а также

способствовать перистальтике толстой кишки, влияя на частоту и скорость ее миоэлектрических клеток [93]. Современные данные свидетельствуют о том, что *L. reuteri* улучшал дефекацию у пациентов (как детей, так и взрослых) с хроническими запорами [8, 9], но не влиял на консистенцию стула [93]. Kubota и соавт. [8] сообщили, что *L. reuteri*, вводимый детям с хроническими запорами, два раза в день в течение четырех недель, вызывал изменения в составе кишечной микробиоты (уменьшение родов *Clostridiales*, таких как *Oscillospira*, *Megasphaera* и *Ruminococcus*), усиливая перистальтику кишечника и уменьшая время транзита стула, со значительными результатами на четвертой неделе. *L. reuteri* улучшил частоту стула, но не консистенцию стула [8]. Coccorullo и соавт. [94] доказали, что *L. reuteri* оказывает положительное влияние на функциональные запоры у младенцев, улучшая частоту дефекаций на 2-й, 4-й и 8-й неделях введения. Indrio и соавт. [77] подчеркнули, что *L. reuteri* уменьшал запор в течение первых трех месяцев жизни. Ряд исследователей сообщают об эффективности применения *L. reuteri* при запорах у взрослых пациентов [9, 95–97]; механизм положительного действия связывают со снижением выработки метана (CH_4) кишечной микробиотой (*Methanobrevibacter smithii*), с модуляцией сывороточных уровней серотонина (5-HT) и нейротрофического фактора мозга (BDNF) этим пробиотическим штаммом, активизацией афферентных сенсорных нервов, влияющих на подвижность кишечника, повышением возбудимости миеэнтерических нейронов за счет действия на пути 5-HT. В то же время в ряде исследований не отмечено положительного действия *L. reuteri* при запорах у детей [98] и взрослых [93], не выявлено значимых изменений микробиоты и ее взаимосвязей с динамикой запоров [98]. По мнению экспертов, для рекомендации включения *L. reuteri* в протоколы терапии запоров необходимы дополнительные исследования для изучения эффективности использования пробиотиков при запорах и механизмов, с помощью которых *L. reuteri* модулирует моторику кишечника с влиянием на запор у детей и взрослых [99–101].

Литературные данные свидетельствуют об эффективности *L. reuteri* при острой водянистой диарее [36, 102–107, 114, 115] и при профилактике новых эпизодов диареи, в том числе после длительного лечения антибиотиками [108, 109]. А.В. Шорникова и соавт. [110, 111] исследовали роль *L. reuteri* при острой водянистой диарее у детей и при ротавирусном гастроэнтерите. В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании, в которое были включены 86 детей в возрасте от 6 до 36 месяцев с ротавирусным энтеритом, доказано, что применение *L. reuteri* сокращает продолжительность острой водянистой диареи с дозозависимым эффектом. Средняя продолжительность острой водянистой диареи составляла 1,5 дня в группе, принимавшей дозировку *L. reuteri* 10^{10} колониеобразующих единиц (КОЕ), 1,9 дня в группе, принимавшей дозировку 10^7 КОЕ *L. reuteri*, и 2,5 дня в группе, принимавшей плацебо. Ко второму дню лечения *L. reuteri* острая водянистая диарея сохранялась среди 48% тех, кто принимал большую дозировку, 70% тех, кто принимал небольшую дозировку, и 80% тех, кто лечился плацебо. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании [106] продемонстрировано, что добавки с *L. reuteri* в дозе 4×10^8 КОЕ/сут в течение 7 дней сокращают продолжительность острой водянистой диареи у детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет, с максимальным эффектом на второй и третий день, без зарегистрированных побочных эффектов. В других исследованиях [107, 112] обнаружено, что применение 5 капель, содержащих 10^8 КОЕ *L. reuteri*, способно уменьшить продолжительность острой водянистой диареи до 15 ч у детей в возрасте от 3 месяцев до 5 лет. Метаанализ, включивший 1229 детей, получавших *L. reuteri* в дозировке 10^8 КОЕ ежедневно в течение 5–7 дней, продемонстрировал сокращение продолжительности диареи на 1 день с максимальным благотворным эффектом на 2-й день. Хотя проанализированные исследования были неоднородными по продолжительности и дозировке *L. reuteri*, авторы подтвердили благотворное влияние этого пробиотика на лечение и профилактику острой водянистой диареи [113]. Еще один обзор и метаанализ [116] 4 исследований, в которых сравнивали влияние *L. reuteri* в разных дозировках с плацебо или без лечения на продолжительность диареи и объем стула, на течение диареи, на продолжительность диареи не более 7 дней и на продолжительность госпитализации. Отмечено, что *L. reuteri* сокращал продолжительность диареи примерно на 21 ч и длительность госпитализации у детей примерно на 13 ч. Таким образом, большинство авторов полагают, что *L. reuteri* могут быть полезной и безопасной, поддерживающей мерой для лечения и профилактики диареи, уменьшая как ее продолжительность, так и интенсивность симптомов [116].

Штамм *L. reuteri* DSM 17938 успешно применялся у недоношенных детей [117, 118]. Разные авторы выявили снижение у младенцев непереносимости пищи и продолжительности пребывания в больнице, однако в одной из работ отмечено отсутствие влияния на частоту некротического энтероколита (НЭК) [118].

Использование штамма *L. reuteri* DSM 122460 (с 19070-2) в течение 6 недель [119] и штамма *L. reuteri* ATCC 55730 в течение 8 недель [120] было

эффективно при атопическом дерматите. Штамм *L. reuteri* ATCC 55730 у младенцев с семейным аллергическим анамнезом был эффективным для профилактики IgE-ассоциированной экземы, однако не обеспечивал защиты от общего возникновения экземы [121] и не влиял на распространенность астмы, экземы или других аллергических заболеваний в более позднем возрасте [122].

Активно обсуждаются возможности *L. reuteri* в лечении ожирения. В экспериментальных и клинических работах показано, что в зависимости от штамма *L. reuteri* может по-разному влиять на массу тела. Так, ванкомицин-резистентный *L. reuteri* в кишечной микробиоте был определен как предиктор увеличения массы тела во время лечения ванкомицином [123]. Напротив, в рандомизированном, двойном слепом и плацебо-контролируемом клиническом исследовании введение *L. reuteri* JBD301 в течение 12 недель значительно снижало массу тела у взрослых с избыточным весом [124]. Эксперты Европейского педиатрического общества гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) на основании обзора значительного количества исследований заключили, что добавление детской смеси с *L. reuteri* не увеличивает массу тела младенцев [125].

Клиническая эффективность *L. reuteri* против *H. pylori* изучалась в целом ряде исследований. Показано, что адъювантная терапия *L. reuteri* на фоне приема антибиотиков в эрадикационных схемах может улучшить переносимость схем, уменьшить боль в животе, диарею, тошноту, рвоту и вздутие живота, восстанавливая баланс микрофлоры кишечника [30, 126]. Dore и соавт. [127] показали, что *L. reuteri* предотвращает колонизацию *H. pylori* слизистой оболочки кишечника человека, ингибируя связывание *H. pylori* с гликолипидными рецепторами. Кроме того, он увеличивает выработку муцина, рейтерина и антиоксидантных веществ, стабилизирует слизистый барьер и стимулирует иммунитет слизистой оболочки [127, 128] с благотворным влиянием на здоровье при дисбактериозе кишечной микробиоты после использования антибиотиков и антисекреторных методов лечения. Целый ряд авторов отмечают, что за счет вышеописанных свойств *L. reuteri* ускоряет эрадикацию *H. pylori* [129–131].

Проводятся экспериментальные и клинические исследования эффективности *L. reuteri* при кариесе, расстройствах аутистического спектра, аутоиммунных заболеваниях, в т.ч. воспалительных заболеваниях кишечника и системной красной волчанке [2].

В последние несколько десятилетий наблюдается снижение численности *L. reuteri* у людей, вероятно, вызванное современным образом жизни (использование антибиотиков, западная диета, улучшенная гигиена). Такое снижение совпадает с ростом воспалительных и аутоиммунных заболеваний за тот же период. Хотя в настоящее время доказательств для установления корреляции недостаточно, возможно, увеличение колонизации *L. reuteri* может стать новой и относительно безопасной стратегией против воспалительных заболеваний.

Заключение. Безопасность и переносимость *L. reuteri* доказана многочисленными клиническими исследованиями. Существует несколько штаммов *L. reuteri* с различным происхождением, и многие из пробиотических функций *L. reuteri* зависят от штамма. И поэтому в будущем, возможно, может быть выгодно комбинировать различные штаммы *L. reuteri*, чтобы максимизировать их полезные эффекты.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Walter J., Britton R.A., Roos S. Host-microbial symbiosis in the vertebrate gastrointestinal tract and the Lactobacillus reuteri paradigm. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2011; 108(Suppl. 1): 4645–52. DOI: 10.1073/pnas.1000099107.
2. Mu Q., Tavella V.J., Luo X.M. Role of Lactobacillus reuteri in Human Health and Diseases. Front Microbiol. 2018; 9: 757. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00757.
3. Дедикова О.В., Кучина А.Е., Бережная И.В., Захарова И.Н. L. reuteri DSM 17938: От истории открытия штамма до появления доказательных исследований (штаммоспецифичности). Медицинский совет. 2022; 16(12): 44–8.
4. Li F., Li X., Cheng C.C. et al. A phylogenomic analysis of Limosilactobacillus reuteri reveals ancient

and stable evolutionary relationships with rodents and birds and zoonotic transmission to humans. BMC Biol. 2023; 21(1): 53. DOI: 10.1186/s12915-023-01541-1.
5. Valeur N., Engel P., Carbajal N. et al. Colonization and Immunomodulation by Lactobacillus reuteri ATCC 55730 in the Human Gastrointestinal Tract. Appl. Environ. Microbiol. 2004; 70: 1176–81. DOI: 10.1128/AEM.70.2.1176-1181.2004.
6. Rosander A., Connolly E., Roos S. Removal of antibiotic resistance gene-carrying plasmids from Lactobacillus reuteri ATCC 55730 and characterization of the resulting daughter strain, L. reuteri DSM 17938. Appl. Environ. Microbiol. 2008; 74: 6032–40. DOI: 10.1128/AEM.00991-08.
7. Duar R.M., Lin X.B., Zheng J. et al. Lifestyles in transition: Evolution and natural history of the genus Lactobacillus. FEMS Microbiol. Rev. 2017; 41: S27–S48. DOI: 10.1093/femsre/fux030.
8. Kubota M., Ito K., Tomimoto K., et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 and Magnesium Oxide in Children with Functional Chronic Constipation: A Double-Blind and Randomized Clinical Trial. Nutrients. 2020; 12: 225. DOI: 10.3390/nu12010225.
9. Ojetti V., Petruzziello C., Migneco A. et al. Effect of Lactobacillus reuteri (DSM 17938) on methane production in patients affected by functional constipation: A retrospective study. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2017; 21: 1702–8.
10. Saviano A., Brigida M., Migneco A. et al. Lactobacillus Reuteri DSM 17938 (Limosilactobacillus reuteri) in Diarrhea and Constipation: Two Sides of the Same Coin? Medicina (Kaunas). 2021; 57(7): 643. DOI: 10.3390/medicina57070643.
11. Salas-Jara M.J., Ilabaca A., Vega M., Garcia A. Biofilm forming Lactobacillus: new challenges for the development of probiotics. Microorganisms. 2016; 4: E35. DOI: 10.3390/microorganisms4030035.
12. Krumbeck J.A., Marsteller N.L., Frese S.A. et al. Characterization of the ecological role of genes mediating acid resistance in Lactobacillus reuteri during colonization of the gastrointestinal tract. Environ. Microbiol. 2016; 18: 2172–84. DOI: 10.1111/1462-2920.13108.
13. Hou C., Zeng X., Yang F. et al. Study and use of the probiotic Lactobacillus reuteri in pigs: A review. J. Anim. Sci. Biotechnol. 2015; 6: 14. DOI: 10.1186/s40104-015-0014-3.
14. Gunning A.P., Kavanaugh D., Thursby E. et al. Use of atomic force microscopy to study the multi-modular interaction of bacterial adhesins to mucins. Int. J. Mol. Sci. 2016; 17: E1854. DOI: 10.3390/ijms17111854.
15. Mackenzie D.A., Jeffers F., Parker M. L. et al. Strain-specific diversity of mucus-binding proteins in the adhesion and aggregation properties of Lactobacillus reuteri. Microbiology. 2010; 156(Pt 11): 3368–78. DOI: 10.1099/mic.0.043265-0.
16. Walter J., Schwab C., Loach D.M. et al. Glucosyltransferase A (GtfA) and inulosucrase (Inu) of Lactobacillus reuteri TMW1.106 contribute to cell aggregation, in vitro biofilm formation, and colonization of the mouse gastrointestinal tract. Microbiology. 2008; 154(Pt 1): 72–80. DOI: 10.1099/mic.0.2007/010637-0.
17. Frese S.A., Mackenzie D.A., Peterson D.A. et al. Molecular characterization of host-specific biofilm formation in a vertebrate gut symbiont. PLoS Genet. 2013; 9: e1004057. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004057.
18. Su M.S., Ganzle M.G. Novel two-component regulatory systems play a role in biofilm formation of Lactobacillus reuteri rodent isolate 100-23. Microbiology. 2014; 160(Pt 4): 795–806. DOI: 10.1099/mic.0.071399-0.
19. McMillan A., Dell M., Zellar M.P. et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. Colloids Surf. B Biointerfaces. 2011; 86: 58–64. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2011.03.016.
20. Talarico T.L., Dobrogosz W.J. Chemical characterization of an antimicrobial substance produced by Lactobacillus reuteri. Antimicrob. Agents Chemother. 1989; 33: 674–9. DOI: 10.1128/AAC.33.5.674.
21. Greifova G., Majekova H., Greif G., Body P., Greifova M., Dubnickova M et al. Analysis of antimicrobial and immunomodulatory substances produced by heterofermentative Lactobacillus reuteri. Folia Microbiol. 2017; 62: 515–24. DOI: 10.1007/s12223-017-0524-9.
22. Chen G., Chen J. A novel cell modification method used in biotransformation of glycerol to 3-HPA by Lactobacillus reuteri. Appl. Microbiol. Biotechnol. 2013; 97: 4325–32. DOI: 10.1007/s00253-013-4723-2.
23. Yang G., Tian J., Li J. Fermentation of 1,3-propanediol by a lactate deficient mutant of Klebsiella oxytoca under microaerobic conditions. Appl. Microbiol. Biotechnol. 2007; 73: 1017–24. DOI: 10.1007/s00253-006-0563-7.
24. Stevens M.J., Vollenweider S., Meile L., Lacroix C. 1,3-Propanediol dehydrogenases in Lactobacillus reuteri: impact on central metabolism and 3-hydroxypropionaldehyde production. Microb. Cell Fact. 2011: 10: 61. DOI: 10.1186/1475-2859-10-61.
25. Engels C., Schwab C., Zhang J. et al. Acrolein contributes strongly to antimicrobial and heterocyclic amine transformation activities of reuterin. Sci. Rep. 2016; 6: 36246. DOI: 10.1038/srep36246.
26. Mishra S.K., Malik R.K., Manju G. et al. Characterization of a reuterin-producing Lactobacillus reuteri BPL-36 strain isolated from human infant fecal sample. Probiotics Antimicrob. Proteins 2012; 4: 154–61. DOI: 10.1007/s12602-012-9103-1.
27. Abhisingha M., Dumnil J., Pitaksutheepong C. Selection of potential probiotic Lactobacillus with

inhibitory activity against Salmonella and fecal coliform bacteria. Probiotics Antimicrob. Proteins. 2017. DOI: 10.1007/s12602-017-9304-8.
28. Genis S., Sanchez-Chardi A., Bach A., et al. A combination of lactic acid bacteria regulates Escherichia coli infection and inflammation of the bovine endometrium. J. Dairy Sci. 2017; 100: 479–92. DOI: 10.3168/jds.2016-11671.
29. Cherian P.T., Wu X., Yang L. et al. Gastrointestinal localization of metronidazole by a lactobacilli-inspired tetramic acid motif improves treatment outcomes in the hamster model of Clostridium difficile infection. J. Antimicrob. Chemother. 2015; 70: 3061–9. DOI: 10.1093/jac/dkv231.
30. Ojetti V., Bruno G., Ainora M.E. et al. Impact of Lactobacillus reuteri supplementation on anti-Helicobacter pylori levofloxacin-based second-line therapy. Gastroenterol. Res. Pract. 2012: 740381. DOI: 10.1155/2012/740381.
31. Ang L.Y., Too H.K., Tan E.L. et al. Antiviral activity of Lactobacillus reuteri Protectis against Coxsackievirus A and Enterovirus 71 infection in human skeletal muscle and colon cell lines. Virol. J. 2016; 13: 111. DOI: 10.1186/s12985-016-0567-6.
32. Karaffova V., Csank T., Mudronova D. et al. Influence of Lactobacillus reuteri L26 Biocenol on immune response against porcine circovirus type 2 infection in germ-free mice. Benef. Microbes. 2017; 8: 367–78. DOI: 10.3920/BM2016.0114.
33. Mudronova D., Kiraly J., Revajova V. et al. Influence of Lactobacillus reuteri L26 Biocenol on immune response against porcine circovirus type 2 infection in germ-free mice. Benef. Microbes. 2017; 8: 367–78. DOI: 10.3920/BM2016.0114.
34. Piyathilake C.J., Ollberding N.J., Kumar R. et al. Cervical microbiota associated with higher grade cervical intraepithelial neoplasia in women infected with high-risk human papillomaviruses. Cancer Prev. Res. 2016; 9: 357–66. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0350.
35. Jorgensen M.R., Kragelund C., Jensen P.O. et al. Probiotic Lactobacillus reuteri has antifungal effects on oral Candida species in vitro. J. Oral Microbiol. 2017; 9: 1274582. DOI: 10.1080/20002297.2016.1274582.
36. Jones S.E., Versalovic J. Probiotic Lactobacillus reuteri biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. BMC Microbiol. 2009; 9: 35. 10.1186/1471-2180-9-35.
37. Greifova G., Majekova H., Greif G. et al. Analysis of antimicrobial and immunomodulatory substances produced by heterofermentative Lactobacillus reuteri. Folia Microbiol. 2017; 62: 515–24. DOI: 10.1007/s12223-017-0524-9.
38. Gao C., Major A., Rendon D. et al. Histamine H2 Receptor-Mediated Suppression of Intestinal Inflammation by Probiotic Lactobacillus reuteri. mBio 2015; 6: e01358-15. DOI: 10.1128/mBio.01358-15.
39. Thomas C.M., Hong T., van Pijkeren J.P. et al. Histamine derived from probiotic Lactobacillus reuteri suppresses TNF via modulation of PKA and ERK signaling. PLoS One. 2012 7: e31951. DOI: 10.1371/journal.pone.0031951.
40. Santos F., Spinler J.K., Saulnier D.M. et al. Functional identification in Lactobacillus reuteri of a PocR-like transcription factor regulating glycerol utilization and vitamin B12 synthesis. Microb. Cell Fact. 2011; 10: 55. DOI: 10.1186/1475-2859-10-55.
41. Gu Q., Zhang C., Song D. et al. Enhancing vitamin B_{12} content in soy-yogurt by Lactobacillus reuteri. Int. J. Food Microbiol. 2015; 206: 56–9. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2015.04.033.
42. Thomas C.M., Saulnier D.M., Spinler J.K. et al. FolC2-mediated folate metabolism contributes to suppression of inflammation by probiotic Lactobacillus reuteri. Microbiologyopen. 2016; 5: 802–18. DOI: 10.1002/mbo3.371.
43. Ksonzekova P., Bystricky P., Vlckova S. et al. Exopolysaccharides of Lactobacillus reuteri: their influence on adherence of E. coli to epithelial cells and inflammatory response. Carbohydr. Polym. 2016; 141: 10–9. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.12.037.
44. Chen X.Y., Woodward A., Zijlstra R.T., Ganzle M.G. Exopolysaccharides synthesized by Lactobacillus reuteri protect against enterotoxigenic Escherichia coli in piglets. Appl. Environ. Microbiol. 2014; 80: 5752–60. DOI: 10.1128/AEM.01782-14.
45. Wang Y., Ganzle M.G., Schwab C. Exopolysaccharide synthesized by Lactobacillus reuteri decreases the ability of enterotoxigenic Escherichia coli to bind to porcine erythrocytes. Appl. Environ. Microbiol. 2010; 76: 4863–6. DOI: 10.1128/AEM.03137-09.
46. Sims I.M., Frese S.A., Walter J. et al. Structure and functions of exopolysaccharide produced by gut commensal Lactobacillus reuteri 100-23. ISME J. 2011; 5: 1115–24. DOI: 10.1038/ismej.2010.201.
47. He B., Hoang T.K., Wang T. et al. Resetting microbiota by Lactobacillus reuteri inhibits T reg deficiency-induced autoimmunity via adenosine A2A receptors. J. Exp. Med. 2017; 214: 107–23. DOI: 10.1084/jem.20160961.
48. Hsieh F.C., Lan C.C., Huang T.Y. et al. Heat-killed and live Lactobacillus reuteri GMNL-263 exhibit similar effects on improving metabolic functions in high-fat diet-induced obese rats. 2016.
49. Lee J., Yang W., Hostetler A. et al. Characterization of the anti-inflammatory Lactobacillus reuteri BM36301 and its probiotic benefits on aged mice. BMC Microbiol. 2016; 16: 69. DOI: 10.1186/s12866-016-0686-7.
50. Zelante T., Iannitti R.G., Cunha C. et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocar-

bon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. Immunity. 2013; 39: 372–85. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.08.003.
51. Cervantes-Barragan L., Chai J.N., Tianero M.D. et al. Lactobacillus reuteri induces gut intraepithelial CD4+CD8alphaalpha+ T cells. Science 2017: 357: 806–10. DOI: 10.1126/science.aah5825.
52. Nguyen N.T., Hanieh H., Nakahama T., Kishimoto T. The roles of aryl hydrocarbon receptor in immune responses. Int. Immunol. 2013; 25: 335–43. DOI: 10.1093/intimm/dxt011.
53. Wang P., Li Y., Xiao H. et al. Isolation of lactobacillus reuteri from Peyer's patches and their effects on sIgA production and gut microbiota diversity. Mol. Nutr. Food Res. 2016; 60: 2020–30. DOI: 10.1002/mnfr.201501065.
54. Braathen G., Ingildsen V., Twetman S. et al. Presence of Lactobacillus reuteri in saliva coincide with higher salivary IgA in young adults after intake of probiotic lozenges. Benef. Microbes. 2017; 8: 17–22. DOI: 10.3920/BM2016.0081.
55. Bottcher M.F., Abrahamsson T.R., Fredriksson M., et al. Low breast milk TGF-beta2 is induced by Lactobacillus reuteri supplementation and associates with reduced risk of sensitization during infancy. Pediatr. Allergy Immunol. 2008; 19: 497–504. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2007.00687.x.
56. Jorgensen M.R., Keller M.K., Kragelund C. et al. Lactobacillus reuteri supplements do not affect salivary IgA or cytokine levels in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. Acta Odontol. Scand. 2016; 74: 399–404. DOI: 10.3109/00016357.2016.1169439.
57. Pallin A., Agback P., Jonsson H., Roos S. Evaluation of growth, metabolism and production of potentially bioactive components during fermentation of barley with Lactobacillus reuteri. Food Microbiol. 2016; 57: 159–71. DOI: 10.1016/j.fm.2016.02.011.
58. Lai N.Y., Mills K., Chiu I.M. Sensory neuron regulation of gastrointestinal inflammation and bacterial host defence. J. Intern. Med. 2017; 282: 5–23. DOI: 10.1111/joim.12591.
59. Богданова Н.М., Пеньков Д.Г., Кравцова К.А., Волкова И.С. Состояние микроэкологии кишечника и активность местного иммунного ответа в возрастном аспекте. Children's Medicine of the North-West. 2021; 9(3): 40–53.
60. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И. и др. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020; 65(5): 116–25. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125.
61. Galley J.D., Mackos A.R., Varaljay V.A., Bailey M.T. Stressor exposure has prolonged effects on colonic microbial community structure in Citrobacter rodentium-challenged mice. Sci. Rep. 2017; 7: 45012. DOI: 10.1038/srep45012.
62. Garcia Rodenas C.L., Lepage M., Ngom-Bru C. et al. Effect of formula containing Lactobacillus reuteri DSM 17938 on fecal microbiota of infants born by cesarean-section. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2016; 63: 681–7. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001198.
63. Britton R.A., Irwin R., Quach D. et al. Probiotic L. reuteri treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model. J. Cell. Physiol. 2014; 229: 1822–30. DOI: 10.1002/jcp.24636.
64. Savino F., Fornasero S., Ceratto S. et al. Probiotics and gut health in infants: a preliminary case-control observational study about early treatment with Lactobacillus reuteri DSM 17938. Clin. Chim. Acta. 2015; 451(Pt A): 82–7. DOI: 10.1016/j.cca.2015.02.027.
65. Martoni C.J., Labbe A., Ganopolsky J.G. et al. Changes in bile acids, FGF-19 and sterol absorption in response to bile salt hydrolase active L. reuteri NCIMB 30242. Gut Microbes. 2015; 6: 57–65. DOI: 10.1080/19490976.2015.1005474.
66. Jones M.L., Martoni C.J., Prakash S. Cholesterol lowering and inhibition of sterol absorption by Lactobacillus reuteri NCIMB 30242: a randomized controlled trial. Eur. J. Clin. Nutr. 2012; 66: 1234–41. DOI: 10.1038/ejcn.2012.126.
67. Mu Q., Kirby J., Reilly C.M., Luo X.M. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. Front. Immunol. 2017; 8: 598. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00598.
68. Mu Q., Zhang H., Liao X. et al. Control of lupus nephritis by changes of gut microbiota. Microbiome 2017; 5: 73. DOI: 10.1186/s40168-017-0300-8.
69. Yang F., Wang A., Zeng X. et al. Lactobacillus reuteri I5007 modulates tight junction protein expression in IPEC-J2 cells with LPS stimulation and in newborn piglets under normal conditions. BMC Microbiol. 2015; 15: 32. DOI: 10.1186/s12866-015-0372-1.
70. Wang Z., Wang L., Chen Z. et al. In vitro evaluation of swine-derived Lactobacillus reuteri: probiotic properties and effects on intestinal porcine epithelial cells challenged with enterotoxigenic Escherichia coli K88. J. Microbiol. Biotechnol. 2016; 26: 1018–25. DOI: 10.4014/jmb.1510.10089.
71. De Benedetto A., Rafaels N.M., McGirt L.Y. et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. J. Allergy Clin. Immunol. 2011; 127: 771.e7–786.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.018.
72. Romani Vestman N., Chen T., Lif Holgerson P. et al. Oral microbiota shift after 12-week supplementation with Lactobacillus reuteri DSM 17938 and PTA 5289; a randomized control trial. PLoS One. 2015; 10: e0125812. DOI: 10.1371/journal.pone.0125812.
73. Petricevic L., Unger F.M., Viernstein H., Kiss H. Randomized, double-blind, placebo-controlled study

of oral lactobacilli to improve the vaginal flora of postmenopausal women. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2008; 141: 54–7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.06.003.
74. Macklaim J.M., Clemente J.C., Knight R. et al. Changes in vaginal microbiota following antimicrobial and probiotic therapy. Microb. Ecol. Health Dis. 2015; 26: 27799. DOI: 10.3402/mehd.v26.27799.
75. Dos Reis Buzzo Zermiani A.P., de Paula Soares ALPP., da Silva Guedes de Moura B.L. et al. Evidence of Lactobacillus reuteri to reduce colic in breastfed babies: Systematic review and meta-analysis. Complement Ther Med. 2021; 63: 102781. DOI: 10.1016/j.ctim.2021.102781.
76. Бельмер С.В., Волынец Г.В., Горелов А.В. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей рекомендации общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Редакция от 02.02.2022 г. В сборнике: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Под общей редакцией проф. С.В. Бельмера и проф. Л.И. Ильенко. 2022: 192–276.
77. Indrio F., Di Mauro A., Riezzo G. et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. JAMA Pediatr. 2014; 168: 228–33. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.4367.
78. Szajewska H., Gyrczuk E., Horvath A. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J. Pediatr. 2013; 162: 257–62. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.08.004.
79. Mi G.L., Zhao L., Qiao D.D. et al. Effectiveness of Lactobacillus reuteri in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. Antonie Van Leeuwenhoek. 2015; 107: 1547–53. DOI: 10.1007/s10482-015-0448-9.
80. Savino F., Ceratto S., Poggi E. et al. Preventive effects of oral probiotic on infantile colic: a prospective, randomised, blinded, controlled trial using Lactobacillus reuteri DSM 17938. Benef. Microbes. 2015; 6: 245–51. DOI: 10.3920/BM2014.0090.
81. Savino F., Cordisco L., Tarasco V. et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pediatrics 2010; 126: e526–e533. DOI: 10.1542/peds.2010-0433.
82. Dryl R., Szajewska H. Probiotics for management of infantile colic: a systematic review of randomized controlled trials. Arch. Med. Sci. 2018; 14(5): 1137–43.
83. Kianifar H., Ahanchian H., Grover Z. et al. Synbiotic in the management of infantile colic: a randomised controlled trial. J. Paediatr. Child Health. 2014; 50(10): 801–5.
84. Roos S., Dicksved J., Tarasco V. et al. 454 pyrosequencing analysis on faecal samples from a randomized DBPC trial of colicky infants treated with Lactobacillus reuteri DSM 17938. PLoS One. 2013; 8: e56710. DOI: 10.1371/journal.pone.0056710.
85. Sung V., Hiscock H., Tang M.L. et al. Treating infant colic with the probiotic Lactobacillus reuteri: double blind, placebo controlled randomised trial. BMJ 2014; 348: g2107. DOI: 10.1136/bmj.g2107.
86. Savino F., Pelle E., Palumeri E. et al. Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. Pediatrics. 2007; 119: e124–e130. DOI: 10.1542/peds.2006-1222.
87. Soto A., Martin V., Jimenez E. et al. Lactobacilli and bifidobacteria in human breast milk: influence of antibiotherapy and other host and clinical factors. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2014; 59: 78–88. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000347.
88. Корниенко Е.А., Вагеманс Н.В., Нетребенко О.К. Младенческие кишечные колики: современные представления о механизмах развития и новые возможности терапии. Вопросы современной педиатрии. 2010; 5 (33): 176–83.
89. Vandenplas Y., Benninga M., Broekaert I. et al. Functional gastrointestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. Acta Paediatr. 2016; 105(3): 244–52.
90. Garofoli F., Civardi E., Indrio F. et al. The early administration of Lactobacillus reuteri DSM 17938 controls regurgitation episodes in full-term breastfed infants. Int. J. Food Sci. Nutr. 2014; 65: 646–8. DOI: 10.3109/09637486.2014.898251.
91. Romano C., Ferrau V., Cavataio F. et al. Lactobacillus reuteri in children with functional abdominal pain (FAP). J. Paediatr. Child Health 2014; 50: E68–E71. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2010.01797.x.
92. Weizman Z., Abu-Abed J., Binsztok M. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the management of functional abdominal pain in childhood: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J. Pediatr. 2016; 174: 160.e1–164.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.04.003.
93. Ojetti V., Ianiro G., Tortora A. et al. The Effect of Lactobacillus reuteri Supplementation in Adults with Chronic Functional Constipation: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. J. Gastrointest. Liver Dis. 2014; 23: 387–91. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.234.elr.
94. Coccorullo P., Strisciuglio C., Martinelli M. et al. Lactobacillus reuteri (DSM 17938) in Infants with Functional Chronic Constipation: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. J. Pediatr. 2010; 157: 598–602. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.04.066.

95. Riezzo G., Chimienti G., Orlando A. et al. Effects of long-term administration of Lactobacillus reuteri DSM-17938 on circulating levels of 5-HT and BDNF in adults with functional constipation. Benef. Microbes. 2019; 10: 137–47. DOI: 10.3920/BM2018.0050.
96. Dimidi E., Scott S.M., Whelan K. Probiotics and constipation: Mechanisms of action, evidence for effectiveness and utilisation by patients and healthcare professionals. Proc. Nutr. Soc. 2019; 79: 147–57. DOI: 10.1017/S0029665119000934.
97. Dimidi E., Christodoulides S., Scott S.M., Whelan K. Mechanisms of Action of Probiotics and the Gastrointestinal Microbiota on Gut Motility and Constipation. Adv. Nutr. 2017; 8: 484–94. DOI: 10.3945/an.116.014407.
98. Jadrešin O., Sila S., Trivić I. et al. Lack of Benefit of Lactobacillus reuteri DSM 17938 as an Addition to the Treatment of Functional Constipation. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2018; 67: 763–6. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002134.
99. Gomes D.O.V.S., Morais M.B. Gut microbiota and the use of probiotics in constipation in children and adolescents: Systematic review. Rev. Paul Pediatr. 2020; 38: e2018123. DOI: 10.1590/1984-0462/2020/38/2018123.
100. Wegh C.A.M., Benninga M.A., Tabbers M.M. Effectiveness of Probiotics in Children with Functional Abdominal Pain Disorders and Functional Constipation: A Systematic Review. J. Clin. Gastroenterol. 2018; 52: S10–S26. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001054.
101. West C.L., Stanisz A.M., Mao Y.-K. et al. Microvesicles from Lactobacillus reuteri (DSM-17938) completely reproduce modulation of gut motility by bacteria in mice. PLoS ONE. 2020; 15: e0225481. DOI: 10.1371/journal.pone.0225481.
102. Hojsak I. Probiotics in Functional Gastrointestinal Disorders. Adv. Exp. Med. Biol. 2018; 1125: 121–37. DOI: 10.1007/5584_2018_321.
103. Jadrešin O., Sila S., Trivić I. et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 is effective in the treatment of functional abdominal pain in children: Results of the double-blind randomized study. Clin. Nutr. 2020; 39: 3645–51. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.04.019.
104. Trivić I., Niseteo T., Jadrešin O., Hojsak I. Use of probiotics in the treatment of functional abdominal pain in children — Systematic review and meta-analysis. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2021; 180: 339–51. DOI: 10.1007/s00431-020-03809-y.
105. Szajewska H., Guarino A., Hojsak I. et al. Use of Probiotics for the Management of Acute Gastroenteritis in Children: An Update. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2020; 71: 261–9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002751.
106. Francavilla R., Lionetti E., Castellaneta S. et al. Randomised clinical trial: Lactobacillus reuteri DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea — A double-blind study. Aliment. Pharmacol. Ther. 2012; 36: 363–9. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05180.x.
107. Dinleyici E.C., Dalgic N., Guven S. et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 shortens acute infectious diarrhea in a pediatric outpatient setting. J. Pediatr. 2015; 91: 392–6. DOI: 10.1016/j.jped.2014.10.009.
108. Amoroso C., Perillo F., Strati F. et al. The Role of Gut Microbiota Biomodulators on Mucosal Immunity and Intestinal Inflammation. Cells. 2020; 9: 1234. DOI: 10.3390/cells9051234.
109. Wilkins T., Sequoia J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. Am. Fam. Phys. 2017; 96: 170–8.
110. Shornikova A.V., Casas I.A., Mykkänen H. et al. Bacteriotherapy with Lactobacillus reuteri in rotavirus gastroenteritis. Pediatr. Infect. Dis. J. 1997; 16: 1103–7. DOI: 10.1097/00006454-199712000-00002.
111. Shornikova A.-V., Casas I.A., Isolauri E. et al. Lactobacillus reuteri as a Therapeutic Agent in Acute Diarrhea in Young Children. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1997; 24: 399–404. DOI: 10.1097/00005176-199704000-00008.
112. Dinleyici E.C., Vandenplas Y., PROBAGE Study Group. Lactobacillus reuteri DSM 17938 effectively reduces the duration of acute diarrhoea in hospitalised children. Acta Paediatr. 2014; 103: e300–e305. DOI: 10.1111/apa.12617.
113. Urbańska M., Gieruszczak-Białek D., Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus reuteri DSM 17938 for diarrhoeal diseases in children. Aliment. Pharmacol. Ther. 2016; 43: 1025–34. DOI: 10.1111/apt.13590.
114. Szymański H., Szajewska H. Lack of Efficacy of Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the Treatment of Acute Gastroenteritis: A Randomized Controlled Trial. Pediatr. Infect. Dis. J. 2019; 38: e237–e242. DOI: 10.1097/INF.0000000000002355.
115. Margiotta G., Ferretti S., Graglia B. et al. Effect of Lactobacillus reuteri LRE02-Lactobacillus rhamnosus LR04 combination and gastrointestinal functional disorders in an Emergency Department pediatric population. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2021; 25: 3097–3104.
116. Patro-Gołąb B., Szajewska H. Systematic Review with Meta-Analysis: Lactobacillus reuteri DSM 17938 for Treating Acute Gas-troenteritis in Children. An Update. Nutrients. 2019; 11: 11. DOI: 10.3390/nu11112762.
117. Rojas M.A., Lozano J.M., Rojas M.X. et al. Prophylactic probiotics to prevent death and nosocomial infection in preterm infants. Pediatrics. 2012; 130: e1113–e1120. DOI: 10.1542/peds.2011-3584.

118. Oncel M.Y., Sari F.N., Arayici S. et al. Lactobacillus reuteri for the prevention of necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a randomised controlled trial. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2014; 99: F110–F115. DOI: 10.1136/archdischild-2013-304745.
119. Rosenfeldt V., Benfeldt E., Nielsen S.D. et al. Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2003; 111(2): 389–95. DOI: 10.1067/mai.2003.389. PMID: 12589361.
120. Miniello V.L., Brunetti L., Tesse R. et al. Lactobacillus reuteri modulates cytokines production in exhaled breath condensate of children with atopic dermatitis. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2010; 50: 573–6. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181bb343f.
121. Abrahamsson T.R., Jakobsson T., Bottcher M.F. et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J. Allergys Clin. Immunol. 2007; 119: 1174–80. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.01.007.
122. Abrahamsson T.R., Jakobsson T., Bjorksten B. et al. No effect of probiotics on respiratory allergies: a seven-year follow-up of a randomized controlled trial in infancy. Pediatr. Allergy Immunol. 2013; 24: 556–61. DOI: 10.1111/pai.12104.
123. Million M., Thuny F., Angelakis E. et al. Lactobacillus reuteri and Escherichia coli in the human gut microbiota may predict weight gain associated with vancomycin treatment. Nutr. Diabetes. 2013; 3: e87. DOI: 10.1038/nutd.2013.28.
124. Chung H.J., Yu J.G., Lee I.A. et al. Intestinal removal of free fatty acids from hosts by Lactobacilli for the treatment of obesity. FEBS Open Bio 2016; 6: 64–76. DOI: 10.1002/2211-5463.12024.
125. Braegger C., Chmielewska A., Decsi T. et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2011; 52: 238–50. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181fb9e80.
126. Dore M.P., Bibbò S., Loria M. et al. Twice-a-day PPI, tetracycline, metronidazole quadruple therapy with Pylera® or Lactobacillus reuteri for treatment naïve or for retreatment of Helicobacter pylori. Two randomized pilot studies. Helicobacter. 2019; 24: e12659. DOI: 10.1111/hel.12659.
127. Dore M.P., Cuccu M., Pes G.M. et al. Lactobacillus reuteri in the treatment of Helicobacter pylori infection. Intern. Emerg. Med. 2014; 9: 649–54. DOI: 10.1007/s11739-013-1013-z.
128. Dore M.P., Goni E., Di Mario F. Is There a Role for Probiotics in Helicobacter pylori Therapy? Gastroenterol. Clin. N. Am. 2015; 44: 565–75. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.05.005.
129. Emara M.H., Elhawari S.A., Yousef S. et al. Emerging Role of Probiotics in the Management of Helicobacter pylori Infection: Histopathologic Perspectives. Helicobacter. 2016; 21: 3–10. DOI: 10.1111/hel.12237.
130. Emara M.H., Mohamed S.Y., Abdel-Aziz H.R. Lactobacillus reuteri in management of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. Ther. Adv. Gastroenterol. 2014; 7: 4–13. DOI: 10.1177/1756283X13503514.
131. Buckley M., Lacey S., Doolan A. et al. The effect of Lactobacillus reuteri supplementation in Helicobacter pylori infection: A placebo-controlled, single-blind study. BMC Nutr. 2018; 4: 48. DOI: 10.1186/s40795-018-0257-4.

REFERENCES

1. Walter J., Britton R.A., Roos S. Host-microbial symbiosis in the vertebrate gastrointestinal tract and the Lactobacillus reuteri paradigm. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2011; 108(Suppl. 1): 4645–52. DOI: 10.1073/pnas.1000099107.
2. Mu Q., Tavella V.J., Luo X.M. Role of Lactobacillus reuteri in Human Health and Diseases. Front Microbiol. 2018; 9: 757. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00757.
3. Dedikova O.V., Kuchina A.Ye., Berezhnaya I.V., Zakharova I.N. L. reuteri DSM 17938: Ot istorii otkrytiya shtamma do poyavleniya dokazatel'nykh issledovaniy (shtammospetsifichnosti). [L. Reuteri DSM 17938: From the history of the opening of the strain to the advent of evidence-based studies (strain)]. Meditsinskiy sovet. 2022; 16(12): 44–8. (In Russian).
4. Li F., Li X., Cheng C.C. et al. A phylogenomic analysis of Limosilactobacillus reuteri reveals ancient and stable evolutionary relationships with rodents and birds and zoonotic transmission to humans. BMC Biol. 2023; 21(1): 53. DOI: 10.1186/s12915-023-01541-1.
5. Valeur N., Engel P., Carbajal N. et al. Colonization and Immunomodulation by Lactobacillus reuteri ATCC 55730 in the Human Gastrointestinal Tract. Appl. Environ. Microbiol. 2004; 70: 1176–81. DOI: 10.1128/AEM.70.2.1176-1181.2004.
6. Rosander A., Connolly E., Roos S. Removal of antibiotic resistance gene-carrying plasmids from Lactobacillus reuteri ATCC 55730 and characterization of the resulting daughter strain, L. reuteri DSM 17938. Appl. Environ. Microbiol. 2008; 74: 6032–40. DOI: 10.1128/AEM.00991-08.
7. Duar R.M., Lin X.B., Zheng J. et al. Lifestyles in transition: Evolution and natural history of the genus Lactobacillus. FEMS Microbiol. Rev. 2017; 41: S27–S48. DOI: 10.1093/femsre/fux030.
8. Kubota M., Ito K., Tomimoto K., et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 and Magnesium Oxide in Children with Functional Chronic Constipation: A Double-Blind and Randomized Clinical Trial. Nutrients. 2020; 12: 225. DOI: 10.3390/nu12010225.

9. Ojetti V., Petruzziello C., Migneco A. et al. Effect of Lactobacillus reuteri (DSM 17938) on methane production in patients affected by functional constipation: A retrospective study. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2017; 21: 1702–8.
10. Saviano A., Brigida M., Migneco A. et al. Lactobacillus Reuteri DSM 17938 (Limosilactobacillus reuteri) in Diarrhea and Constipation: Two Sides of the Same Coin? Medicina (Kaunas). 2021; 57(7): 643. DOI: 10.3390/medicina57070643.
11. Salas-Jara M.J., Ilabaca A., Vega M., Garcia A. Biofilm forming Lactobacillus: new challenges for the development of probiotics. Microorganisms. 2016; 4: E35. DOI: 10.3390/microorganisms4030035.
12. Krumbeck J.A., Marsteller N.L., Frese S.A. et al. Characterization of the ecological role of genes mediating acid resistance in Lactobacillus reuteri during colonization of the gastrointestinal tract. Environ. Microbiol. 2016; 18: 2172–84. DOI: 10.1111/1462-2920.13108.
13. Hou C., Zeng X., Yang F. et al. Study and use of the probiotic Lactobacillus reuteri in pigs: A review. J. Anim. Sci. Biotechnol. 2015; 6: 14. DOI: 10.1186/s40104-015-0014-3.
14. Gunning A.P., Kavanaugh D., Thursby E. et al. Use of atomic force microscopy to study the multi-modular interaction of bacterial adhesins to mucins. Int. J. Mol. Sci. 2016; 17: E1854. DOI: 10.3390/ijms17111854.
15. Mackenzie D.A., Jeffers F., Parker M. L. et al. Strain-specific diversity of mucus-binding proteins in the adhesion and aggregation properties of Lactobacillus reuteri. Microbiology. 2010; 156(Pt 11): 3368–78. DOI: 10.1099/mic.0.043265-0.
16. Walter J., Schwab C., Loach D.M., et al. Glucosyltransferase A (GtfA) and inulosucrase (Inu) of Lactobacillus reuteri TMW1.106 contribute to cell aggregation, in vitro biofilm formation, and colonization of the mouse gastrointestinal tract. Microbiology. 2008; 154(Pt 1): 72–80. DOI: 10.1099/mic.0.2007/010637-0.
17. Frese S.A., Mackenzie D.A., Peterson D.A. et al. Molecular characterization of host-specific biofilm formation in a vertebrate gut symbiont. PLoS Genet. 2013; 9: e1004057. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004057.
18. Su M.S., Ganzle M.G. Novel two-component regulatory systems play a role in biofilm formation of Lactobacillus reuteri rodent isolate 100-23. Microbiology. 2014; 160(Pt 4): 795–806. DOI: 10.1099/mic.0.071399-0.
19. McMillan A., Dell M., Zellar M.P. et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. Colloids Surf. B Biointerfaces. 2011; 86: 58–64. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2011.03.016.
20. Talarico T.L., Dobrogosz W.J. Chemical characterization of an antimicrobial substance produced by Lactobacillus reuteri. Antimicrob. Agents Chemother. 1989; 33: 674–9. DOI: 10.1128/AAC.33.5.674.
21. Greifova G., Majekova H., Greif G., Body P., Greifova M., Dubnickova M et al. Analysis of antimicrobial and immunomodulatory substances produced by heterofermentative Lactobacillus reuteri. Folia Microbiol. 2017; 62: 515–24. DOI: 10.1007/s12223-017-0524-9.
22. Chen G., Chen J. A novel cell modification method used in biotransformation of glycerol to 3-HPA by Lactobacillus reuteri. Appl. Microbiol. Biotechnol. 2013; 97: 4325–32. DOI: 10.1007/s00253-013-4723-2.
23. Yang G., Tian J., Li J. Fermentation of 1,3-propanediol by a lactate deficient mutant of Klebsiella oxytoca under microaerobic conditions. Appl. Microbiol. Biotechnol. 2007; 73: 1017–24. DOI: 10.1007/s00253-006-0563-7.
24. Stevens M.J., Vollenweider S., Meile L., Lacroix C. 1,3-Propanediol dehydrogenases in Lactobacillus reuteri: impact on central metabolism and 3-hydroxypropionaldehyde production. Microb. Cell Fact. 2011: 10: 61. DOI: 10.1186/1475-2859-10-61.
25. Engels C., Schwab C., Zhang J. et al. Acrolein contributes strongly to antimicrobial and heterocyclic amine transformation activities of reuterin. Sci. Rep. 2016; 6: 36246. DOI: 10.1038/srep36246.
26. Mishra S.K., Malik R.K., Manju G. et al. Characterization of a reuterin-producing Lactobacillus reuteri BPL-36 strain isolated from human infant fecal sample. Probiotics Antimicrob. Proteins 2012; 4: 154–61. DOI: 10.1007/s12602-012-9103-1.
27. Abhisingha M., Dumnil J., Pitaksutheepong C. Selection of potential probiotic Lactobacillus with inhibitory activity against Salmonella and fecal coliform bacteria. Probiotics Antimicrob. Proteins. 2017. DOI: 10.1007/s12602-017-9304-8.
28. Genis S., Sanchez-Chardi A., Bach A., et al. A combination of lactic acid bacteria regulates Escherichia coli infection and inflammation of the bovine endometrium. J. Dairy Sci. 2017; 100: 479–92. DOI: 10.3168/jds.2016-11671.
29. Cherian P.T., Wu X., Yang L. et al. Gastrointestinal localization of metronidazole by a lactobacilli-inspired tetramic acid motif improves treatment outcomes in the hamster model of Clostridium difficile infection. J. Antimicrob. Chemother. 2015; 70: 3061–9. DOI: 10.1093/jac/dkv231.
30. Ojetti V., Bruno G., Ainora M.E. et al. Impact of Lactobacillus reuteri supplementation on anti-Helicobacter pylori levofloxacin-based second-line therapy. Gastroenterol. Res. Pract. 2012: 740381. DOI: 10.1155/2012/740381.
31. 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 skele-

tal muscle and colon cell lines. Virol. J. 2016; 13: 111. DOI: 10.1186/s12985-016-0567-6.
32. Karaffova V., Csank T., Mudronova D. et al. Influence of Lactobacillus reuteri L26 Biocenol on immune response against porcine circovirus type 2 infection in germ-free mice. Benef. Microbes. 2017; 8: 367–78. DOI: 10.3920/BM2016.0114.
33. Mudronova D., Kiraly J., Revajova V. et al. Influence of Lactobacillus reuteri L26 Biocenol on immune response against porcine circovirus type 2 infection in germ-free mice. Benef. Microbes. 2017; 8: 367–78. DOI: 10.3920/BM2016.0114.
34. Piyathilake C.J., Ollberding N.J., Kumar R. et al. Cervical microbiota associated with higher grade cervical intraepithelial neoplasia in women infected with high-risk human papillomaviruses. Cancer Prev. Res. 2016; 9: 357–66. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0350.
35. Jorgensen M.R., Kragelund C., Jensen P.O. et al. Probiotic Lactobacillus reuteri has antifungal effects on oral Candida species in vitro. J. Oral Microbiol. 2017; 9: 1274582. DOI: 10.1080/20002297.2016.1274582.
36. Jones S.E., Versalovic J. Probiotic Lactobacillus reuteri biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. BMC Microbiol. 2009; 9: 35. DOI: 10.1186/1471-2180-9-35.
37. Greifova G., Majekova H., Greif G. et al. Analysis of antimicrobial and immunomodulatory substances produced by heterofermentative Lactobacillus reuteri. Folia Microbiol. 2017; 62: 515–24. DOI: 10.1007/s12223-017-0524-9.
38. Gao C., Major A., Rendon D. et al. Histamine H2 Receptor-Mediated Suppression of Intestinal Inflammation by Probiotic Lactobacillus reuteri. mBio 2015; 6: e01358-15. DOI: 10.1128/mBio.01358-15.
39. Thomas C.M., Hong T., van Pijkeren J.P. et al. Histamine derived from probiotic Lactobacillus reuteri suppresses TNF via modulation of PKA and ERK signaling. PLoS One. 2012 7: e31951. DOI: 10.1371/journal.pone.0031951.
40. Santos F., Spinler J.K., Saulnier D.M. et al. Functional identification in Lactobacillus reuteri of a PocR-like transcription factor regulating glycerol utilization and vitamin B12 synthesis. Microb. Cell Fact. 2011; 10: 55. DOI: 10.1186/1475-2859-10-55.
41. Gu Q., Zhang C., Song D. et al. Enhancing vitamin B_{12} content in soy-yogurt by Lactobacillus reuteri. Int. J. Food Microbiol. 2015; 206: 56–9. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2015.04.033.
42. Thomas C.M., Saulnier D.M., Spinler J.K. et al. FolC2-mediated folate metabolism contributes to suppression of inflammation by probiotic Lactobacillus reuteri. Microbiologyopen. 2016; 5: 802–18. DOI: 10.1002/mbo3.371.
43. Ksonzekova P., Bystricky P., Vlckova S. et al. Exopolysaccharides of Lactobacillus reuteri: their influence on adherence of E. coli to epithelial cells and inflammatory response. Carbohydr. Polym. 2016; 141: 10–9. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.12.037.
44. Chen X.Y., Woodward A., Zijlstra R.T., Ganzle M.G. Exopolysaccharides synthesized by Lactobacillus reuteri protect against enterotoxigenic Escherichia coli in piglets. Appl. Environ. Microbiol. 2014; 80: 5752–60. DOI: 10.1128/AEM.01782-14.
45. Wang Y., Ganzle M.G., Schwab C. Exopolysaccharide synthesized by Lactobacillus reuteri decreases the ability of enterotoxigenic Escherichia coli to bind to porcine erythrocytes. Appl. Environ. Microbiol. 2010; 76: 4863–6. DOI: 10.1128/AEM.03137-09.
46. Sims I.M., Frese S.A., Walter J. et al. Structure and functions of exopolysaccharide produced by gut commensal Lactobacillus reuteri 100-23. ISME J. 2011; 5: 1115–24. DOI: 10.1038/ismej.2010.201.
47. He B., Hoang T.K., Wang T. et al. Resetting microbiota by Lactobacillus reuteri inhibits T reg deficiency-induced autoimmunity via adenosine A2A receptors. J. Exp. Med. 2017; 214: 107–23. DOI: 10.1084/jem.20160961.
48. Hsieh F.C., Lan C.C., Huang T.Y. et al. Heat-killed and live Lactobacillus reuteri GMNL-263 exhibit similar effects on improving metabolic functions in high-fat diet-induced obese rats. 2016.
49. Lee J., Yang W., Hostetler A. et al. Characterization of the anti-inflammatory Lactobacillus reuteri BM36301 and its probiotic benefits on aged mice. BMC Microbiol. 2016; 16: 69. DOI: 10.1186/s12866-016-0686-7.
50. Zelante T., Iannitti R.G., Cunha C. et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. Immunity. 2013; 39: 372–85. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.08.003.
51. Cervantes-Barragan L., Chai J.N., Tianero M.D. et al. Lactobacillus reuteri induces gut intraepithelial CD4+CD8alphaalpha+ T cells. Science 2017: 357: 806–10. DOI: 10.1126/science.aah5825.
52. Nguyen N.T., Hanieh H., Nakahama T., Kishimoto T. The roles of aryl hydrocarbon receptor in immune responses. Int. Immunol. 2013; 25: 335–43. DOI: 10.1093/intimm/dxt011.
53. Wang P., Li Y., Xiao H. et al. Isolation of lactobacillus reuteri from Peyer's patches and their effects on sIgA production and gut microbiota diversity. Mol. Nutr. Food Res. 2016; 60: 2020–30. DOI: 10.1002/mnfr.201501065.
54. Braathen G., Ingildsen V., Twetman S. et al. Presence of Lactobacillus reuteri in saliva coincide with higher salivary IgA in young adults after intake of probiotic lozenges. Benef. Microbes. 2017; 8: 17–22. DOI: 10.3920/BM2016.0081.
55. Bottcher M.F., Abrahamsson T.R., Fredriksson M., et al. Low breast milk TGF-beta2 is induced by Lac-

tobacillus reuteri supplementation and associates with reduced risk of sensitization during infancy. Pediatr. Allergy Immunol. 2008; 19: 497–504. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2007.00687.x.
56. Jorgensen M.R., Keller M.K., Kragelund C. et al. Lactobacillus reuteri supplements do not affect salivary IgA or cytokine levels in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. Acta Odontol. Scand. 2016; 74: 399–404. DOI: 10.3109/00016357.2016.1169439.
57. Pallin A., Agback P., Jonsson H., Roos S. Evaluation of growth, metabolism and production of potentially bioactive components during fermentation of barley with Lactobacillus reuteri. Food Microbiol. 2016; 57: 159–71. DOI: 10.1016/j.fm.2016.02.011.
58. Lai N.Y., Mills K., Chiu I.M. Sensory neuron regulation of gastrointestinal inflammation and bacterial host defence. J. Intern. Med. 2017; 282: 5–23. DOI: 10.1111/joim.12591.
59. Bogdanova N.M., Pen'kov D.G., Kravtsova K.A., Volkova I.S. Sostoyaniye mikroekologii kishechnika i aktivnost' mestnogo immunnogo otveta v vozrastnom aspekte. [The state of intestinal microecology and the activity of a local immune response in the age aspect]. Children's Medicine of the North-West. 2021; 9(3): 40–53. (in Russian).
60. Karpeyeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I. i dr. Mikrobiota i bolezni cheloveka: vozmozhnosti diyeticheskoy korrektsii. [Microbiota and human diseases: the possibilities of dietary correction]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2020; 65(5): 116–25. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125. (in Russian).
61. Galley J.D., Mackos A.R., Varaljay V.A., Bailey M.T. Stressor exposure has prolonged effects on colonic microbial community structure in Citrobacter rodentium-challenged mice. Sci. Rep. 2017; 7: 45012. DOI: 10.1038/srep45012.
62. Garcia Rodenas C.L., Lepage M., Ngom-Bru C. et al. Effect of formula containing Lactobacillus reuteri DSM 17938 on fecal microbiota of infants born by cesarean-section. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2016; 63: 681–7. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001198.
63. Britton R.A., Irwin R., Quach D. et al. Probiotic L. reuteri treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model. J. Cell. Physiol. 2014; 229: 1822–30. DOI: 10.1002/jcp.24636.
64. Savino F., Fornasero S., Ceratto S. et al. Probiotics and gut health in infants: a preliminary case-control observational study about early treatment with Lactobacillus reuteri DSM 17938. Clin. Chim. Acta. 2015; 451(Pt A): 82–7. DOI: 10.1016/j.cca.2015.02.027.
65. Martoni C.J., Labbe A., Ganopolsky J.G. et al. Changes in bile acids, FGF-19 and sterol absorption in response to bile salt hydrolase active L. reuteri NCIMB 30242. Gut Microbes. 2015; 6: 57–65. DOI: 10.1080/19490976.2015.1005474.
66. Jones M.L., Martoni C.J., Prakash S. Cholesterol lowering and inhibition of sterol absorption by Lactobacillus reuteri NCIMB 30242: a randomized controlled trial. Eur. J. Clin. Nutr. 2012; 66: 1234–41. DOI: 10.1038/ejcn.2012.126.
67. Mu Q., Kirby J., Reilly C.M., Luo X.M. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. Front. Immunol. 2017; 8: 598. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00598.
68. Mu Q., Zhang H., Liao X. et al. Control of lupus nephritis by changes of gut microbiota. Microbiome 2017; 5: 73. DOI: 10.1186/s40168-017-0300-8.
69. Yang F., Wang A., Zeng X. et al. Lactobacillus reuteri I5007 modulates tight junction protein expression in IPEC-J2 cells with LPS stimulation and in newborn piglets under normal conditions. BMC Microbiol. 2015; 15: 32. DOI: 10.1186/s12866-015-0372-1.
70. Wang Z., Wang L., Chen Z. et al. In vitro evaluation of swine-derived Lactobacillus reuteri: probiotic properties and effects on intestinal porcine epithelial cells challenged with enterotoxigenic Escherichia coli K88. J. Microbiol. Biotechnol. 2016; 26: 1018–25. DOI: 10.4014/jmb.1510.10089.
71. De Benedetto A., Rafaels N.M., McGirt L.Y. et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. J. Allergy Clin. Immunol. 2011; 127: 771.e7–786.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.018.
72. Romani Vestman N., Chen T., Lif Holgerson P. et al. Oral microbiota shift after 12-week supplementation with Lactobacillus reuteri DSM 17938 and PTA 5289; a randomized control trial. PLoS One. 2015; 10: e0125812. DOI: 10.1371/journal.pone.0125812.
73. Petricevic L., Unger F.M., Viernstein H., Kiss H. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral lactobacilli to improve the vaginal flora of postmenopausal women. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2008; 141: 54–7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.06.003.
74. Macklaim J.M., Clemente J.C., Knight R. et al. Changes in vaginal microbiota following antimicrobial and probiotic therapy. Microb. Ecol. Health Dis. 2015; 26: 27799. DOI: 10.3402/mehd.v26.27799.
75. Dos Reis Buzzo Zermiani A.P., de Paula Soares ALPP., da Silva Guedes de Moura B.L. et al. Evidence of Lactobacillus reuteri to reduce colic in breastfed babies: Systematic review and meta-analysis. Complement Ther Med. 2021; 63: 102781. DOI: 10.1016/j.ctim.2021.102781.
76. Bel'mer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V. i dr. Funktsional'nyye rasstroystva organov pishchevareniya u detey rekomendatsii obshchestva detskikh gastroenterologov, gepatologov i nutritsiologov. [Functional disorders of the digestive organs in children are recommendations of the Society of Children's

Gastroenterologists, Hepatologists and Nutriologiologists]. Redaktsiya ot 02.02.2022 g V sbornike: Aktual'nyye problemy abdominal'noy patologii u detey. Pod obshchey redaktsiyey prof. S.V.Bel'mera i prof. L.I.Il'yenko.2022: 192–276. (in Russian).
77. Indrio F., Di Mauro A., Riezzo G. et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. JAMA Pediatr. 2014; 168: 228–33. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.4367.
78. Szajewska H., Gyrczuk E., Horvath A. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J. Pediatr. 2013; 162: 257–62. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.08.004.
79. Mi G.L., Zhao L., Qiao D.D. et al. Effectiveness of Lactobacillus reuteri in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. Antonie Van Leeuwenhoek. 2015; 107: 1547–53. DOI: 10.1007/s10482-015-0448-9.
80. Savino F., Ceratto S., Poggi E. et al. Preventive effects of oral probiotic on infantile colic: a prospective, randomised, blinded, controlled trial using Lactobacillus reuteri DSM 17938. Benef. Microbes. 2015; 6: 245–51. DOI: 10.3920/BM2014.0090.
81. Savino F., Cordisco L., Tarasco V. et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pediatrics 2010; 126: e526–e533. DOI: 10.1542/peds.2010-0433.
82. Dryl R., Szajewska H. Probiotics for management of infantile colic: a systematic review of randomized controlled trials. Arch. Med. Sci. 2018; 14(5): 1137–43.
83. Kianifar H., Ahanchian H., Grover Z. et al. Synbiotic in the management of infantile colic: a randomised controlled trial. J. Paediatr. Child Health. 2014; 50(10): 801–5.
84. Roos S., Dicksved J., Tarasco V. et al. 454 pyrosequencing analysis on faecal samples from a randomized DBPC trial of colicky infants treated with Lactobacillus reuteri DSM 17938. PLoS One. 2013; 8: e56710. DOI: 10.1371/journal.pone.0056710.
85. Sung V., Hiscock H., Tang M.L. et al. Treating infant colic with the probiotic Lactobacillus reuteri: double blind, placebo controlled randomised trial. BMJ 2014; 348: g2107. DOI: 10.1136/bmj.g2107.
86. Savino F., Pelle E., Palumeri E. et al. Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. Pediatrics. 2007; 119: e124–e130. DOI: 10.1542/peds.2006-1222.
87. Soto A., Martin V., Jimenez E. et al. Lactobacilli and bifidobacteria in human breast milk: influence of antibiotherapy and other host and clinical factors. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2014; 59: 78–88. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000347.
88. Korniyenko Ye.A., Vagemans N.V., Netrebenko O.K. Mladencheskiye kishechnyye koliki: sovremennyye predstavleniya o mekhanizmakh razvitiya i novyye vozmozhnosti terapii. [Infant intestinal colic: modern ideas about development mechanisms and new opportunities for therapy]. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2010; 5 (33): 176–83. (in Russian).
89. Vandenplas Y., Benninga M., Broekaert I. et al. Functional gastrointestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. Acta Paediatr. 2016; 105(3): 244–52.
90. Garofoli F., Civardi E., Indrio F. et al. The early administration of Lactobacillus reuteri DSM 17938 controls regurgitation episodes in full-term breastfed infants. Int. J. Food Sci. Nutr. 2014; 65: 646–8. DOI: 10.3109/09637486.2014.898251.
91. Romano C., Ferrau V., Cavataio F. et al. Lactobacillus reuteri in children with functional abdominal pain (FAP). J. Paediatr. Child Health 2014; 50: E68–E71. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2010.01797.x.
92. Weizman Z., Abu-Abed J., Binsztok M. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the management of functional abdominal pain in childhood: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J. Pediatr. 2016; 174: 160.e1–164.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.04.003.
93. Ojetti V., Ianiro G., Tortora A. et al. The Effect of Lactobacillus reuteri Supplementation in Adults with Chronic Functional Constipation: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. J. Gastrointest. Liver Dis. 2014; 23: 387–91. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.234.elr.
94. Coccorullo P., Strisciuglio C., Martinelli M. et al. Lactobacillus reuteri (DSM 17938) in Infants with Functional Chronic Constipation: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. J. Pediatr. 2010; 157: 598–602. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.04.066.
95. Riezzo G., Chimienti G., Orlando A. et al. Effects of long-term administration of Lactobacillus reuteri DSM-17938 on circulating levels of 5-HT and BDNF in adults with functional constipation. Benef. Microbes. 2019; 10: 137–47. DOI: 10.3920/BM2018.0050.
96. Dimidi E., Scott S.M., Whelan K. Probiotics and constipation: Mechanisms of action, evidence for effectiveness and utilisation by patients and healthcare professionals. Proc. Nutr. Soc. 2019; 79: 147–57. DOI: 10.1017/S0029665119000934.
97. Dimidi E., Christodoulides S., Scott S.M., Whelan K. Mechanisms of Action of Probiotics and the Gastrointestinal Microbiota on Gut Motility and Con-

stipation. Adv. Nutr. 2017; 8: 484–94. DOI: 10.3945/an.116.014407.
98. Jadrešin O., Sila S., Trivić I. et al. Lack of Benefit of Lactobacillus reuteri DSM 17938 as an Addition to the Treatment of Functional Constipation. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2018; 67: 763–6. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002134.
99. Gomes D.O.V.S., Morais M.B. Gut microbiota and the use of probiotics in constipation in children and adolescents: Systematic review. Rev. Paul Pediatr. 2020; 38: e2018123. DOI: 10.1590/1984-0462/2020/38/2018123.
100. Wegh C.A.M., Benninga M.A., Tabbers M.M. Effectiveness of Probiotics in Children with Functional Abdominal Pain Disorders and Functional Constipation: A Systematic Review. J. Clin. Gastroenterol. 2018; 52: S10–S26. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001054.
101. West C.L., Stanisz A.M., Mao Y.-K. et al. Microvesicles from Lactobacillus reuteri (DSM-17938) completely reproduce modulation of gut motility by bacteria in mice. PLoS ONE. 2020; 15: e0225481. DOI: 10.1371/journal.pone.0225481.
102. Hojsak I. Probiotics in Functional Gastrointestinal Disorders. Adv. Exp. Med. Biol. 2018; 1125: 121–37. DOI: 10.1007/5584_2018_321.
103. Jadrešin O., Sila S., Trivić I. et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 is effective in the treatment of functional abdominal pain in children: Results of the double-blind randomized study. Clin. Nutr. 2020; 39: 3645–51. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.04.019.
104. Trivić I., Niseteo T., Jadrešin O., Hojsak I. Use of probiotics in the treatment of functional abdominal pain in children — Systematic review and meta-analysis. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2021; 180: 339–51. DOI: 10.1007/s00431-020-03809-y.
105. Szajewska H., Guarino A., Hojsak I. et al. Use of Probiotics for the Management of Acute Gastroenteritis in Children: An Update. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2020; 71: 261–9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002751.
106. Francavilla R., Lionetti E., Castellaneta S. et al. Randomised clinical trial: Lactobacillus reuteri DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea — A double-blind study. Aliment. Pharmacol. Ther. 2012; 36: 363–9. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05180.x.
107. Dinleyici E.C., Dalgic N., Guven S. et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 shortens acute infectious diarrhea in a pediatric outpatient setting. J. Pediatr. 2015; 91: 392–6. DOI: 10.1016/j.jped.2014.10.009.
108. Amoroso C., Perillo F., Strati F. et al. The Role of Gut Microbiota Biomodulators on Mucosal Immunity and Intestinal Inflammation. Cells. 2020; 9: 1234. DOI: 10.3390/cells9051234.
109. Wilkins T., Sequoia J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. Am. Fam. Phys. 2017; 96: 170–8.
110. Shornikova A.V., Casas I.A., Mykkänen H. et al. Bacteriotherapy with Lactobacillus reuteri in rotavirus gastro-enteritis. Pediatr. Infect. Dis. J. 1997; 16: 1103–7. DOI: 10.1097/00006454-199712000-00002.
111. Shornikova A.-V., Casas I.A., Isolauri E. et al. Lactobacillus reuteri as a Therapeutic Agent in Acute Diarrhea in Young Children. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1997; 24: 399–404. DOI: 10.1097/00005176-199704000-00008.
112. Dinleyici E.C., Vandenplas Y., PROBAGE Study Group. Lactobacillus reuteri DSM 17938 effectively reduces the duration of acute diarrhoea in hospitalised children. Acta Paediatr. 2014; 103: e300–e305. DOI: 10.1111/apa.12617.
113. Urbańska M., Gieruszczak-Białek D., Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus reuteri DSM 17938 for diarrhoeal diseases in children. Aliment. Pharmacol. Ther. 2016; 43: 1025–34. DOI: 10.1111/apt.13590.
114. Szymański H., Szajewska H. Lack of Efficacy of Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the Treatment of Acute Gastroenteritis: A Randomized Controlled Trial. Pediatr. Infect. Dis. J. 2019; 38: e237–e242. DOI: 10.1097/INF.0000000000002355.
115. Margiotta G., Ferretti S., Graglia B. et al. Effect of Lactobacillus reuteri LRE02-Lactobacillus rhamnosus LR04 combination and gastrointestinal functional disorders in an Emergency Department pediatric population. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2021; 25: 3097–3104.
116. Patro-Gołąb B., Szajewska H. Systematic Review with Meta-Analysis: Lactobacillus reuteri DSM 17938 for Treating Acute Gas-troenteritis in Children. An Update. Nutrients. 2019; 11: 11. DOI: 10.3390/nu11112762.
117. Rojas M.A., Lozano J.M., Rojas M.X. et al. Prophylactic probiotics to prevent death and nosocomial infection in preterm infants. Pediatrics. 2012; 130: e1113–e1120. DOI: 10.1542/peds.2011-3584.
118. Oncel M.Y., Sari F.N., Arayici S. et al. Lactobacillus reuteri for the prevention of necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a randomised controlled trial. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2014; 99: F110–F115. DOI: 10.1136/archdischild-2013-304745.
119. Rosenfeldt V., Benfeldt E., Nielsen S.D. et al. Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2003; 111(2): 389–95. DOI: 10.1067/mai.2003.389. PMID: 12589361.
120. Miniello V.L., Brunetti L., Tesse R., et al. Lactobacillus reuteri modulates cytokines production in exhaled

breath condensate of children with atopic dermatitis. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2010; 50: 573–6. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181bb343f.
121. Abrahamsson T.R., Jakobsson T., Bottcher M.F. et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J. Allergys Clin. Immunol. 2007; 119: 1174–80. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.01.007.
122. Abrahamsson T.R., Jakobsson T., Bjorksten B. et al. No effect of probiotics on respiratory allergies: a seven-year follow-up of a randomized controlled trial in infancy. Pediatr. Allergy Immunol. 2013; 24: 556–61. DOI: 10.1111/pai.12104.
123. Million M., Thuny F., Angelakis E. et al. Lactobacillus reuteri and Escherichia coli in the human gut microbiota may predict weight gain associated with vancomycin treatment. Nutr. Diabetes. 2013; 3: e87. DOI: 10.1038/nutd.2013.28.
124. Chung H.J., Yu J.G., Lee I.A. et al. Intestinal removal of free fatty acids from hosts by Lactobacilli for the treatment of obesity. FEBS Open Bio 2016; 6: 64–76. DOI: 10.1002/2211-5463.12024.
125. Braegger C., Chmielewska A., Decsi T. et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2011; 52: 238–50. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181fb9e80.
126. Dore M.P., Bibbò S., Loria M. et al. Twice-a-day PPI, tetracycline, metronidazole quadruple therapy with Pylera® or Lactobacillus reuteri for treatment naïve or for retreatment of Helicobacter pylori. Two randomized pilot studies. Helicobacter. 2019; 24: e12659. DOI: 10.1111/hel.12659.
127. Dore M.P., Cuccu M., Pes G.M. et al. Lactobacillus reuteri in the treatment of Helicobacter pylori infection. Intern. Emerg. Med. 2014; 9: 649–54. DOI: 10.1007/s11739-013-1013-z.
128. Dore M.P., Goni E., Di Mario F. Is There a Role for Probiotics in Helicobacter pylori Therapy? Gastroenterol. Clin. N. Am. 2015; 44: 565–75. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.05.005.
129. Emara M.H., Elhawari S.A., Yousef S. et al. Emerging Role of Probiotics in the Management of Helicobacter pylori Infection: Histopathologic Perspectives. Helicobacter. 2016; 21: 3–10. DOI: 10.1111/hel.12237.
130. Emara M.H., Mohamed S.Y., Abdel-Aziz H.R. Lactobacillus reuteri in management of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. Ther. Adv. Gastroenterol. 2014; 7: 4–13. DOI: 10.1177/1756283X13503514.
131. Buckley M., Lacey S., Doolan A. et al. The effect of Lactobacillus reuteri supplementation in Helicobacter pylori infection: A placebo-controlled, single-blind study. BMC Nutr. 2018; 4: 48. DOI: 10.1186/s40795-018-0257-4.