

Перспективы использования ферментированных молочных продуктов у детей с первичной гиполактазией взрослого типа

Н.М. Богданова¹, А.И. Хавкин², О.Л. Колобова¹

¹ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Prospects of fermented milk products in children with primary hypolactasia of the adult type

N.M. Bogdanova¹, A.I. Khavkin², O.L. Kolobova¹

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia;

²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Лактоза (β -галактозил-1,4 глюкоза) — молочный сахар, основной дисахарид грудного молока человека и молока млекопитающих. Кишечная дисахаридаза — лактаза — катализирует гидролиз лактозы. Биологическую функцию фермента контролирует ген лактазы *LCT*. Возрастная генетически обусловленная особенность экспрессии дисахарида, эпигенетические факторы и естественный отбор индивидуумов с сохраняющейся толерантностью к молочному сахару на протяжении всей жизни разделили популяцию человека по гену *LCT* на два фенотипа: лактазаперсистентный (устойчивый к лактозе, *lactase persistent*) и лактазанеустойчивый (*lactase non-persistent*). Существуют противоречивые данные, что последний вариант фенотипа ассоциирован с низкой абсорбцией кальция и развитием остеопороза. Показано, что регулярное употребление ферментированных пробиотических молочных продуктов лицами с фенотипом *lactase non-persistence* обеспечивает накопление пиковой минерализации костной ткани и профилактику остеопороза.

Ключевые слова: дети, лактоза, лактаза, непереносимость лактозы, лактазная недостаточность, первичная гиполактазия взрослого типа, минеральная плотность костной ткани, пробиотики, ферментированные молочные продукты, диетотерапия.

Для цитирования: Богданова Н.М., Хавкин А.И., Колобова О.Л. Перспективы использования ферментированных молочных продуктов у детей с первичной гиполактазией взрослого типа. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65:(3): 160–168. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–3–160–168

Lactose (β -galactosyl-1,4 glucose) is milk sugar, the main disaccharide of human and other mammalian breast milk. Lactase is intestinal disaccharidase that catalyzes the lactose hydrolysis. The lactase gene *LCT* controls biological function of the enzyme. The age-related genetically determined feature of disaccharide expression, epigenetic factors, and natural selection with persistent tolerance to milk sugar throughout lifetime has divided the human population according to the *LCT* gene into two phenotypes: lactase persistent and lactase non-persistent. There is conflicting evidence that the latter phenotype is associated with low calcium absorption and the development of osteoporosis. The regular use of fermented probiotic dairy products by individuals with the lactase non-persistence phenotype ensures the accumulation of peak bone mineralization and prevents osteoporosis.

Key word: children, lactose, lactase, lactose intolerance, lactase deficiency, primary adult-type hypolactasia, bone mineral density, probiotics, fermented dairy products, diet therapy.

For citation: Bogdanova N.M., Khavkin A.I., Kolobova O.L. Prospects of fermented milk products in children with primary hypolactasia of the adult type. *Ros Vestn Perinatol i PEDIATR* 2020; 65:(3): 160–168 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–3–160–168

Дисахарид лактоза и кишечная дисахаридаза лактаза

Лактоза (β -галактозил-1,4 глюкоза) — основной дисахарид в грудном молоке и молоке млекопитающих. Биологическая роль молочного сахара многогранна. Он входит в состав коферментов, участвует в синтезе белков, жиров, играет важную роль в процессе внутриклеточного обмена, служит

прекрасным питательным субстратом для роста индигенной микробиоты, в первую очередь бифидобактерий. Кроме того, дисахарид обладает привлекательными нутритивными свойствами, такими как относительно низкие сладость, калорийность и гликемический индекс, а также минимальная кариогенность по сравнению с другими простыми сахарами. Основным продуктом бактериального гидролиза лактозы — молочная кислота, которая подав-

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Богданова Наталья Михайловна — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4516-4194

e-mail: natasha.bogdanov@mail.ru

Колобова Оксана Леонидовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной пе-

диатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6980-8046

194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Хавкин Анатолий Ильич — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7308-7280

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

ляет развитие гнилостных процессов и увеличивает абсорбцию витаминов группы В, аскорбиновой кислоты, кальция, фосфора и магния [1].

Кишечная дисахаридаза (лактаза-флоризингидролаза, или лактаза), катализирующая гидролиз молочного сахара до глюкозы и галактозы, относится к семейству β -галактозидаз и синтезируется зрелыми энтероцитами. Высокую активность фермента обеспечивают глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы, соматотропин, инсулин; факторы роста (пептидные, трансформирующие α и β , эпидермальный), биогенные амины, короткоцепочечные жирные кислоты, нуклеотиды и некоторые аминокислоты (глутамин, аргинин, орнитин) [2].

Наиболее высокая экспрессия фермента наблюдается в середине тощей кишки. Дисахаридаза встроена в апикальную мембрану энтероцитов и состоит из двух идентичных внеклеточных полипептидных цепей 160 kDa, а также короткой интрацитоплазматической части [3]. Биологическую функцию фермента кодирует ген лактазы (*LCT*), расположенный на длинном плече хромосомы 2 (регион 2q21) [4]. В процессе роста и развития ребенка активность фермента снижается, вызывая состояние лактазанеустойчивости (lactase non-persistence, LNP), или гиполактазию взрослого типа, что ведет к непереносимости лактозы с развитием абдоминальных и системных симптомов при употреблении молочных продуктов [5, 6].

Биосинтез кишечного фермента начинается антенатально на 10–12-й неделе гестации и к 26–34-й неделе его экспрессия составляет примерно 30% от таковой у новорожденных 36–38 нед гестации [2]. Максимальная активность дисахаридазы у здорового доношенного ребенка приходится на 2–4 мес грудного вскармливания. В дальнейшем возможны поэтапное генетически детерминированное снижение активности фермента и возникновение гастроинтестинальных симптомов, так называемая физиологическая мальабсорбция лактозы [7]. Существует мнение, что данное состояние в младенчестве оказывает благоприятное пробиотическое действие на пролиферативный рост бифидобактерий, целостность слизистой оболочки кишки и формирование адаптивного иммунитета [8].

Эволюционная особенность возрастного угасания активности фермента расшифрована с помощью молекулярной генетики. В гене *LCT* идентифицировано несколько однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) [9]. Полиморфизм 13910C>T (rs4988235) расположен на 13,9 кб выше гена *LCT* в 13-м интроне соседнего гена *MCM6*. Аллель 13910T (доминантный) коррелирует с состоянием лактазной персистенции (LP) в европейских популяциях. Индивидуумы с этим аллелем имеют более высокие уровни транскриптов гена *LCT* в энтероцитах по сравнению с лицами, несущими аллель С (рецессивный).

Другой SNP – *LCT* 22018G>A (для африканской популяции), в котором доминирующим является аллель А, демонстрирует некоторую ассоциацию с фенотипом LP/LNP. Гомозиготность по рецессивным аллелям (13910C и 22018G) гена *LCT* определяет лактазанеустойчивый (lactase non-persistent) генотип (LNP) [10, 11].

Распространенность первичной гиполактазии взрослого типа в различных регионах мира меняется от 1–3% у народов северо-запада Европы до 90–100% у коренного населения Африки, Азии и Латинской Америки. На территории Российской Федерации число лиц с фенотипом LNP варьирует от 35% в некоторых группах русских до 95% у коренного населения Сибири и Дальнего Востока [12].

Клинические проявления первичной гиполактазии могут проявляться у детей после 5–6 лет, и тогда у них диагностируют непереносимость лактозы [13–16]. При определенных условиях (кратность и/или количество потребления лактозы, состояние энтероцитов, кишечной моторики и микробиоты и др.) симптомы непереносимости лактозы не развиваются, даже в более старшем возрасте [17].

Некоторые люди сохраняют активность дисахаридазы на протяжении всей жизни [11]. Популяционная геномика предполагает, что способность переваривать лактозу после младенчества появилось примерно в период Евразийского бронзового века (3000–1000 г. до н. э.) [18]. Это связывают с мутацией в гене лактазы, которая произошла у народностей, занимавшихся разведением сельскохозяйственных животных для производства молока (коровы, козы, буйволы, овцы и др.). В процессе филогенеза на протяжении более 5000 лет регулярное употребление молока и кисломолочных продуктов содействовало отбору субъектов, способных переносить лактозосодержащие продукты питания за пределами периода раннего детства [19]. Кроме того, не исключена вероятность влияния эпигенетических факторов, которые могли привести к изменениям экспрессии гена *LCT* и изменению частоты аллельных вариантов в популяции – дрейф генов [20–23].

Таким образом, возрастная генетически обусловленная особенность активности дисахаридазы, влияние эпигенетических факторов и естественный отбор индивидуумов, толерантных к молочному сахару на протяжении всей жизни, разделили людей по гену *LCT* на два фенотипа: лактазаустойчивый, или персистентный (lactase-persistent – LP), и лактазанеустойчивый (lactase non-persistent – LNP) [11].

Определения и классификация

Международная терминология предусматривает использование следующих формулировок [13, 24].

Гиполактазия – любой дефицит ферментативной активности кишечной лактазы как по генетическим, так и любым другим вторичным причинам

из-за поражения слизистой оболочки проксимального отдела тонкой кишки.

Мальдигестия лактозы – неэффективное переваривание лактозы ввиду дефицита фермента лактазы.

Мальабсорбция лактозы – неэффективное всасывание лактозы из-за ее мальдигестии, так как лактоза не может быть поглощена в переваренной форме.

Непереносимость (интолерантность) лактозы – желудочно-кишечные симптомы вследствие мальабсорбции лактозы, включающие метеоризм, флатуленцию, спазматические боли, диарею и, редко, рвоту [25]. Часто термины «мальдигестия» и «мальабсорбция» заменяют на «непереносимость лактозы», что не совсем правильно.

Лактазная устойчивость (lactase persistence) – доминантная генетическая особенность детей старшего возраста и взрослых, сохраняющих способность переваривать лактозу в течение взрослой жизни.

Снижение лактазной устойчивости (первичная генетическая гиполактазия взрослого типа – фенотип lactase non-persistent) – врожденное генетически детерминированное снижение кишечной (тканевой) активности лактазы.

В отечественной литературе лактазная недостаточность определена как наиболее частая форма дисахаридазной недостаточности, развивающаяся в результате снижения продукции фермента лактазы энтероцитами слизистой оболочки тонкой кишки, под воздействием как врожденных, так и приобретенных факторов, протекающая скрыто или с клиническими проявлениями [26, 27]. Снижение активности фермента бывает полным (алактазия) или частичным (гиполактазия).

В МКБ-0 даны следующие коды:

E73.0 – врожденная недостаточность лактазы;

E73.1 – вторичная недостаточность лактазы;

E73.8 – другие виды непереносимости лактозы;

E73.9 – непереносимость лактозы неуточненная.

Первичная гиполактазия взрослого типа и минеральная плотность костной ткани

Многочисленные данные свидетельствуют, что низкая активность лактазы может ухудшить абсорбцию кальция и тем самым нарушить процесс накопления оптимальной пиковой костной массы. Опубликовано несколько докладов, посвященных взаимосвязи лактазанеустойчивого фенотипа (lactase non-persistent) с низкой минеральной плотностью костной ткани и риском развития остеопении и остеопороза (переломов) у взрослых. Анализ состояния минеральной плотности костной ткани, проведенный у женщин в постменопаузе и у пожилых людей, гомозиготных по аллелю С гена *LCT*, выявил у них более низкие показатели минерализации и более высокую частоту переломов по сравнению с таковыми у лиц с иными генотипами гена лактазы [28, 29]. Однако эти результаты противоречили другим исследова-

ниям, выполненным в тех же популяциях людей, но у относительно молодых субъектов [30–33].

N. Enattah и соавт. (2004) [32], оценивая пиковую костную массу и скорость костного метаболизма у лиц молодого возраста с диагностированной мальдигестией лактозы, обратили внимание на то, что врожденная гиполактазия и мальдигестия лактозы не изменяют абсорбцию кальция и скорость костного метаболизма, а также не влияют на формирование пиковой костной массы. Более того, авторы отметили, что генотип *LCT* 13910CC не может служить фактором риска переломов при нагрузке в этой группе людей и, что низкое потребление кальция, а не недостаточное его всасывание – основная причина, которая лежит в генезе снижения костной массы у респондентов с предполагаемой или подтвержденной врожденной гиполактазией и непереносимостью лактозы [32–34].

В своей работе M. Laaksonen и соавт. (2009) [33] представили корреляцию между фенотипом lactase non-persistence (генотип *LCT* 13910CC) и частотой полного или частичного исключения из рациона молока у этих людей в зрелые годы, вне зависимости от пола и возраста. Авторы также выявили ассоциацию между данным генотипом и низким уровнем поступления в организм кальция, белка, лактозы и витамина D. При этом авторы обратили внимание, что употребление указанных нутриентов в составе сыра или ферментируемых молочных продуктов не различалось у лиц с разными генотипами. Данное исследование предполагает, что использование культивированной или заквашенной молочной продукции может стать одним из способов предотвращения симптомов интолерантности лактозы [33].

S. Tolonen и соавт. (2011) [35] определили самую высокую плотность костной ткани в дистальном отделе большеберцовой кости у молодых людей с генотипом *LCT* 13910TT. Другие параметры кости или переломы в результате слабых воздействий авторы не связали с данным генотипом [35].

W. Koek и соавт. (2010) [36] в дополнение к антропометрическому показателю роста, состоянию минеральной плотности костной ткани и кальциевому гомеостазу провели анализ взаимосвязи наличия полиморфизма рецепторов витамина D (VDR) у пожилых людей с различными генотипами гена *LCT*. Данный анализ не выявил ассоциаций у пожилых лиц, принадлежащих к разным генотипам, с минеральной плотностью шейки бедренной кости и поясничного отдела позвоночника, а также с риском переломов. Ни для одного из изученных параметров не наблюдалось взаимодействия между полиморфизмами 13910T>C и гаплотипом VDR block 51. В результате исследования установлено, что аллель С указанного полиморфизма, вызывающий непереносимость лактозы, связан с более низким употреблением кальция с пищей и уровнем

кальция в сыворотке крови, но не с минеральной плотностью костной ткани или переломами [36].

Таким образом, чтобы обеспечить оптимальную минеральную плотность костной ткани лицам с фенотипом *lactase non persistent*, необходимо в их рацион систематически включать молочную продукцию. Поскольку именно молоко и продукты его переработки служат основным источником биодоступных солей кальция, а наличие в них лактозы и молочной кислоты улучшает их усвоение.

Основные принципы диетотерапии при первичной гиполактазией взрослого типа

У респондентов с гиполактазией взрослого типа (фенотип *lactase non-persistence*) прием лактозосодержащих продуктов зависит от клинических проявлений. Как правило, дети раннего и дошкольного возраста хорошо переносят эти продукты [37]. В более старшем возрасте, когда происходит генетически детерминированное снижение экспрессии фермента с возможными клиническими проявлениями интолерантности лактозы, употребление лактозосодержащих продуктов несколько ограничивают, но не исключают полностью!

После первоначально лактозолимитированной диеты количество дисахарида постепенно увеличивают в рационе до тех пор, пока не будет достигнут порог переносимости лактозы у пациента. На этом этапе для предотвращения развития симптомов интолерантности лактозы следует придерживаться следующих правил [11]:

- использовать максимально ферментированные (йогурты и другие кисломолочные продукты) и «зрелые» молочные продукты, в которых лактоза частично или полностью удалена в процессе изготовления (сливочное масло, мягкие и твердые сыры);
- употреблять лактозосодержащие продукты вместе с другими, преимущественно зерновыми блюдами и продуктами (например, каша с добавлением молока, молоко с булочкой и т.д.);
- распределять равномерно в течение дня потребление максимально допустимой дозы лактозы.

Выполнение этих правил повышает общую переносимость дисахарида, так как замедляет его гидролиз в тонкой кишке.

Р.А. Lapidès и соавт. (2018) [37] в обзоре научной литературы, посвященной проблеме интолерантности лактозы, приводит свидетельства того, что однократная доза лактозы 11–12 г (эквивалентна количеству лактозы, содержащейся примерно в одном стакане молока – 240 мл), вводимая самостоятельно на голодный желудок, не вызывает даже незначительных гастроинтестинальных симптомов у лиц с непереносимостью или мальдигестией лактозы, независимо от возраста и пола [37]. Молочный сахар в объеме 15–18 г хорошо усваивается, если его употребляют вместе с другими продуктами

(зерновые, сахароза). У большинства индивидуумов с фенотипом *lactase non-persistence* одномоментное употребление молочного сахара в количестве 18 г и более может спровоцировать развитие симптомов лактазной недостаточности [37].

Возможность использования ферментированных молочных продуктов у лиц с фенотипом *lactase non persistent* и непереносимостью лактозы

Еще в 1974 г. было высказано мнение, что кисломолочные продукты могут быть полезны для пациентов с непереносимостью лактозы [38]. Это утверждение относится не только к молочным изделиям с длительной ферментацией (сыр, творог, сливочное масло), в которых лактоза практически отсутствует, но и к продуктам с коротким процессом брожения, таким как йогурт и (или) ферментированное молоко, в которых большинство молекул дисахарида сохранено. Усвоение данных продуктов обусловлено, во-первых, наличием в них живых микробиологических культур, способных производить гидролиз молочного сахара, во-вторых, сапленментацией соответствующим бактериальным ферментом (β -галактозидаза), полученным лабораторно. Этот бактериальный фермент способен расщепить лактозу *in situ* в тонкой кишке [39]. Следует помнить, что в пастеризованных йогуртах и ферментированном молоке заквасочные микроорганизмы не обладают β -галактозидазной активностью, поскольку в процессе тепловой обработки они теряют столь важный микробиологический эффект

В последнее время за счет растущего числа соответствующих исследований увеличивается доказательная база того, что включение в рацион кисломолочной пробиотической продукции облегчает клинические симптомы интолерантности лактозы [40, 41].

По определению кисломолочные пробиотические продукты – это продукты, которые изготовлены с использованием заквасочных микроорганизмов и обогащены (путем добавления в процессе сквашивания и/или после него) пробиотическими микроорганизмами как в монокультурах, так и в ассоциациях. Содержание заквасочных (молочнокислых) бактерий в продукте на конец срока годности должно быть не менее 10^7 КОЕ/см³, пробиотических – не менее 10^6 КОЕ/см³ [42].

К молочнокислым микроорганизмам, используемым в молочной промышленности, относятся представители семейства *Lactobacillaceae* (лактобациллы) и семейства *Streptococcaceae* (лактококки, или молочнокислые стрептококки). Для ферментации молока в промышленных масштабах применяют *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus casei* (семейство лактобацилл) и *Streptococcus thermophilus* (семейство молочнокислых стрептококков). *S. thermophilus* обладает уникальным природным свойством перерабатывать лактозу.

В ряде исследований протестированы пробиотические штаммы микроорганизмов. Так, у пациентов с синдромом раздраженного кишечника употребление *Lactobacillus plantarum* в течение 4 нед обеспечивало эффективное уменьшение метеоризма и абдоминальной боли [43]. Прием *Lactobacillus acidophilus* у аналогичного контингента больных способствовал существенному ослаблению болей в животе и симптомов кишечного дискомфорта [44]. После 2 мес лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника мультиштабным симбиотиком (в составе *Bifidobacterium lactis* W51, *Lactobacillus acidophilus* W22, *Lactobacillus plantarum* W21, *Lactococcus lactis* W19 и инулина) у них было отмечено достоверное снижение уровня фекального кальпротектина по сравнению с исходным [45].

Клиническая польза приема кисломолочной пробиотической продукции для купирования гастроинтестинальных симптомов зависит от количества и активности фермента β-галактозидазы, продуцируемого пробиотическими штаммами как лактобацилл, так и бифидобактерий [46–49]. Доказанная в доклинических и клинических исследованиях β-галактозидазная активность пробиотических штаммов представлена в таблице. Результаты измерения активности бактериального фермента конкретных пробиотических штаммов свидетельствуют, что продукция β-галактозидазы высокоспецифична.

С учетом изложенного в настоящее время существует «окно возможностей» для разработки пробиотических продуктов и пищевых добавок, которые могут помочь редуцировать симптомы непереносимости лактозы у пациентов с фенотипом lactase non-persistent. Это считается одной из областей с наиболее

Таблица. Доказанная в доклинических и клинических исследованиях β-галактозидазная активность нескольких пробиотических штаммов

Table. Β-galactosidase activity of several probiotic strains proven in preclinical and clinical studies

Пробиотические штаммы	Уровень активности β-галактозидазы
<i>Bifidobacterium lactis</i> W52	++++
<i>Bifidobacterium lactis</i> W51	+++
<i>Lactobacillus acidophilus</i> W22	+++++
<i>Lactobacillus acidophilus</i> W70	+++++
<i>Lactobacillus brevis</i> W78	+
<i>Lactobacillus casei</i> W20	+
<i>Lactobacillus casei</i> W79	++
<i>Lactobacillus plantarum</i> W21	+
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> W71	+
<i>Lactobacillus salivarius</i> W24	+++++
<i>Lactococcus lactis</i> W19	+

подтвержденными клиническими эффектами пробиотиков, а, следовательно, хорошим потенциалом для их использования [50].

Кисломолочные продукты в рационе детей раннего возраста традиционно имеются, начиная с 8-го месяца жизни. Они отличаются наличием заквасочных микроорганизмов и способом приготовления, что и определяет их конечные свойства. При этом среди кисломолочных продуктов можно определить базовые, обогащенные и продукты функционального питания.

Базовые продукты содержат живые бактерии и служат источниками основных пищевых веществ и витаминов, но, как правило, обладают коротким сроком годности. Продукты функционального питания, помимо питательных свойств, обладают способностью оказывать доказанное положительное влияние на здоровье, благодаря пищевым волокнам, жирным кислотам, витаминам и другим микронутриентам. Среди продуктов функционального питания особое внимание уделяется пробиотическим.

Важным отличием адаптированных кисломолочных продуктов от неадаптированных является также их невысокая кислотность (50–70°Т против 60–100°Т в случае неадаптированных продуктов). Важно подчеркнуть, что кисломолочные продукты служат не только источником многих необходимых ребенку пищевых веществ, причем в легкоусвояемой форме, но проявляют и ряд других важных физиологических эффектов: оказывают антиинфекционное действие, активируют продукцию некоторых видов интерлейкинов, интерферона-гамма, низина, болгарикана и др., содержат молочную кислоту, обеспечивают усвоение лактозы при лактазной недостаточности, повышают усвоение белков, снижают активность ферментов, участвующих в образовании желчных кислот – потенциальных проканцерогенов [51–53].

Особое внимание следует обратить на благоприятное влияние на состояние кишечной микробиоты: кисломолочные продукты подавляют (по конкурентному механизму) рост патогенных микроорганизмов в толстой кишке [54]. Этот эффект кисломолочных продуктов в сочетании с их способностью влиять на GALT-систему младенцев, а также с бактерицидным действием молочной кислоты лежит в основе защитного эффекта кисломолочных смесей при кишечных инфекциях [55]. Предполагают, что определенный вклад в антиинфекционное действие кисломолочных продуктов вносит также их способность продуцировать особые антибиотики, в частности низин (ацидофильные смеси), болгарикан (йогурты) и др. Что касается влияния на иммунный ответ, то он хорошо изучен в отношении кисломолочных продуктов, принадлежащих к числу пробиотических, но мало исследован в случае классических продуктов (в частности, кефира), не относящихся к группе пробиотических [56].

Наряду с антиинфекционным эффектом кисломолочные продукты оказывают благоприятное действие на моторику кишечника, что можно использовать для нормализации его функции.

Преимущества кисломолочных продуктов перед пресными аналогами заключаются также в более высокой усвояемости молочного белка и сниженном уровне лактозы, связанным с ее частичным расщеплением под влиянием соответствующих ферментов микроорганизмов в процессе брожения. Переносимость детьми с лактазной недостаточностью кисломолочных продуктов по сравнению с цельным молоком обусловлена не только сниженным уровнем лактозы, но и сохранением в ряде продуктов достаточно высокой лактазной активности кисломолочных бактерий [2, 53].

Кисломолочные продукты полезны в питании детей с пищевой аллергией, которые нередко хорошо их переносят, несмотря на выраженные аллергические реакции на цельное коровье молоко [55]. Вероятно, в ходе кисломолочного брожения происходит частичный протеолиз молочных белков с деструкцией их антигенных детерминант.

Таким образом, кисломолочные продукты характеризуются высокой пищевой ценностью и значительной физиологической активностью. В связи с этим вполне обосновано их широкое применение в питании здоровых детей раннего возраста, в лечебном питании детей при заболеваниях кишечника, лактазной недостаточности и других заболеваниях. Однако при этом необходим строго дифференцированный подход к назначению кисломолочных продуктов детям раннего возраста: детям первых месяцев жизни показано назначение в качестве заменителей грудного молока только адаптированных кисломолочных смесей, которые должны составлять не более 50% от рекомендуемого ребенку общего объема молочной части рациона. Большое количество кисломолочных продуктов может вызвать у младенцев нарушения кислотно-основного баланса и функций желудочно-кишечного тракта, в том числе усиление срыгиваний. Эти нарушения особенно легко могут возникать у детей первых недель жизни.

Следует подчеркнуть, что в последние годы наряду с кисломолочными продуктами широкое распространение получили так называемые пробиотические продукты, причем нередко происходит смешение этих понятий. Под пробиотиками в настоящее время понимают «живые микробные добавки к пище, которые улучшают здоровье организма хозяина путем нормализации баланса микроорганизмов в питании» [57, 58], «живые микроорганизмы, которые при их употреблении человеком в адекватных количествах оказывают благоприятное влияние на здоровье». Несмотря на некоторые отличия в этих более поздних определениях, они указывают на то, что пробиотики являются живыми микроорганизмами, причем

для проявления их эффектов необходимо их поступление в организм в адекватных дозах. К числу важнейших физиологических эффектов пробиотиков относятся следующие:

1. Нормализация состояния кишечной микрофлоры, которая характеризуется стимуляцией роста «полезных» микроорганизмов – бифидо- и лактобактерий и угнетением роста условно-патогенной флоры. В основе этого эффекта пробиотиков лежат различные механизмы, среди которых прежде всего следует выделить их способность к конкуренции с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами за места связывания с рецепторами энтероцитов.

2. Способность улучшать состояние кишечного эпителия путем стимуляции образования защитного слоя муцинов (в частности, за счет индукции экспрессии гена муцина в кишечнике), а также за счет способности пробиотиков восстанавливать нарушенную проницаемость эпителия.

3. Способность к модуляции иммунного ответа; в основе этого эффекта пробиотиков лежит, очевидно, их влияние на продукцию цитокинов, фагоцитарную активность, продукцию антител и естественных киллеров.

4. Способность пробиотиков к регуляции моторики кишечника, проявляющаяся в случае как ее замедления, так и усиления.

5. Способность пробиотиков улучшать всасывание лактозы, кальция (и тем самым повышать плотность костей), оказывать гипохолестеринемическое действие.

Лечебные эффекты кисломолочных продуктов и пробиотических продуктов в значительной мере сходны, причем пробиотические продукты включают значительное число кисломолочных. Вместе с тем не все кисломолочные продукты, в частности кефир, являются пробиотическими и, напротив, не все пробиотические продукты – кисломолочными. В частности, в последние годы созданы также пресные молочные продукты (молоко, «последующие» молочные смеси и др.), обогащенные пробиотиками, и немолочные продукты, содержащие пробиотические микроорганизмы, например, каши. Одним из отличительных признаков кисломолочных продуктов служат их низкое рН и кислый вкус, однако это необязательные признаки пробиотических продуктов.

Современное производство продуктов детского питания учитывает изложенные характеристики пробиотических штаммов, применяя их для создания инновационных кисломолочных продуктов, включающих про- и пребиотики. Например, детские йогурты «ФрутоНяня» обогащены *Bifidobacterium lactis* BB-12 (BB-12®) и инулином, биолакта «ФрутоНяня» содержат *Lactobacillus acidophilus* LA-5® в количестве

* CHR. HANSEN BB-12®, LA-5™ и CHR. HANSEN LA-5® принадлежат Chr. Hansen (A/S)

не менее 10^7 КОЕ/г. В процессе изготовления детских кисломолочных продуктов «ФрутоНяня» используются высококачественные заквасочные культуры *Lactobacillus (bulgaris* и *acidophilus* соответственно) и *Streptococcus thermophilus*. Кроме того, кисломолочные продукты «ФрутоНяня» содержат инулин. В состав йогуртов и биолактов «ФрутоНяня» входят также натуральные пюре из фруктов и ягод, которые содержат пищевые волокна, органические кислоты, натуральные сахара, витамины и минеральные вещества, полезные для ребенка. Таким образом, кисломолочные продукты «ФрутоНяня» содержат в своем составе пре- и пробиотики, применение которых способствует укреплению здоровья человека, что доказано в многочисленных исследованиях. Кисломолочные продукты «ФрутоНяня» не адаптированы, разрешены в питании детей старше 8 мес. Как иллюстрация к изложенному можно привести результаты собственного проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования [55, 56]. Была выполнена оценка эффективности

йогурта «ФрутоНяня», обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей раннего возраста, перенесших острую вирусную инфекцию. Анализ полученных данных показал, что ежедневное употребление детских неадаптированных кисломолочных продуктов – йогуртов питьевых «ФрутоНяня», обогащенных пребиотиками и пробиотиками, детьми старше 8 мес жизни способствовал следующим положительным эффектам:

- улучшению пищеварения и нормализация моторики желудочно-кишечного тракта;
- нормализации состава микрофлоры после антибактериальной терапии;
- стимуляции синтеза таких защитных факторов, как секреторный иммуноглобулин А и лизоцим.

Таким образом, пробиотические и кисломолочные продукты в настоящее время можно считать важными компонентами рациона ребенка раннего возраста, которые должны использоваться как у практически здоровых детей, так и в качестве основного профилактического продукта.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Остроумова Т.А.* Химия и физика молока. Учебное пособие. Кемеровский технологический институт пищевой промышленности. Кемерово, 2004; 196. [*Ostroumova T.A.* Chemistry and physics of milk. Textbook. Kemerovo Technological Institute of the Food Industry. Kemerovo, 2004;196. (in Russ.)]
2. *Иванов Д.О., Новикова В.П., Петренко Ю.В.* Мальабсорбция лактозы. В кн. Руководство по перинатологии: в 2 томах. Под ред. *Д.О. Иванова*. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: Информ-Навигатор, 2019; 2: 911–920. [*Ivanov D.O., Novikova V.P., Petrenko Yu.V.* Lactose malabsorption. In: Guide to perinatology. *D.O. Ivanov* (ed.). SPb.: Inform-Navigator, 2019; 2: 911–920. (in Russ.)]
3. *Norén O., Sjöström H.* Structure, biosynthesis and regulation of lactase-phlorizin hydrolase. *Scand J Nutr* 2001; 45: 156–160. DOI: 10.3402/fnr.v45i0.1798
4. *Harvey C.B., Fox M.F., Jeggo P.A., Mantei N., Povey S., Swallow D.M.* Regional localization of the lactase-phlorizin hydrolase gene, LCT, to chromosome 2q21. *Ann Hum Genet* 1993; 57: 179–185. DOI: 10.1111/j.1469–1809.1993.tb01593.x
5. *Ballard O., Morrow A.L.* Human milk composition: Nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin* 2013; 60: 49–74. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.10.002
6. *Morales E., Azocar L., Maul X., Perez C., Chianale J., Miquel J.F.* The European lactase persistence genotype determines the lactase persistence state and correlates with gastrointestinal symptoms in the Hispanic and Amerindian Chilean population: a case-control and population-based study. *BMJ Open* 2011; 1(1): e000125. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000125
7. *Xu L., Sun H., Zhang X., Wang J., Sun D., Chen F. et al.* The -22018A allele matches the lactase persistence phenotype in northern Chinese populations. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 168–174. DOI: 10.3109/00365520903414176
8. *West C.E., Renz H., Jenmalm M.C., Kozyrskyj A.L., Allen K.J., Vuillermin P., Prescott S.L., in-FLAME Microbiome Interest Group.* The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 3–13. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11.012
9. *Wang Y., Harvey C.B., Hollox E.J., Phillips A.D., Poulter M., Clay P. et al.* The genetically programmed down-regulation of lactase in children. *Gastroenterol* 1998; 114: 1230–1236. DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70429-9
10. *Amiri M., Diekmann L., Von Köckritz-Blickwede M., Naim H.* The Diverse Forms of Lactose Intolerance and the Putative Linkage to Several Cancers. *Nutrients* 2015; 7: 7209–7230. DOI: 10.3390/nu7095332
11. *Mattar R., de Campos Mazo D.F., Carrilho F.J.* Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol* 2012; 5: 113–121. DOI: 10.2147/CEG.S32368
12. *Соколова М.В., Васильева Е.В., Козлов А.И., Ребриков Д.В., Сенкеева С.С., Кожекбаева Ж.М. и др.* Полиморфизм C/T-13910 регуляторного участка гена лактазы и распространенность гиполактазии в популяциях Евразии. Экологическая генетика 2007; 5(3): 25–35. [*Sokolova M.V., Vasiliev E.V., Kozlov A.I., Rebrikov D.V., Senkeeva S.S., Kozhekbaeva Z.M. et al.* C/T polymorphism-13910 of the regulatory region of the lactase gene and the prevalence of hypolactosis in populations of Eurasia. *Ekologicheskaya genetika* 2007; 5(3): 25–35. (in Russ.)] DOI: 10.17816/ecogen5325-34
13. *Misselwitz B., Pohl D., Frühauf H., Fried M., Vavricka S.R., Fox M.* Lactose malabsorption and intolerance: Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Unit Eur Gastroenterol J* 2013; 1: 151–159. DOI: 10.1177/2050640613484463
14. *Ingram C.J., Mulcare C.A., Itan Y., Thomas M.G., Swallow D.M.* Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence *Hum Genet* 2009; 124(6): 579–591. DOI: 10.1007/s00439-008-0593-6
15. *Lomer M.C., Parkes G.C., Sanderson J.D.* Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(2): 93–103. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03557.x
16. *Robayo-Torres C.C., Nichols B.L.* Molecular differentiation of congenital lactase deficiency from adult-type hypolactasia. *Nutr Rev* 2007; 65(2): 95–98. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00286.x
17. *Harvey C.B., Hollox E.J., Poulter M., Wang Y., Rossi M., Auricchio S. et al.* Lactase haplotype frequencies in Cauca-

- sians: association with the lactase persistence/non-persistence polymorphism. *Ann Hum Genet* 1998; 62: 215–223. DOI: 10.1046/j.1469-1809.1998.6230215.x
18. *Allentoft M.E., Sikora M., Sjögren K.G., Rasmussen S., Rasmussen M., Stenderup J. et al.* Population genomics of Bronze Age Eurasia. *Nature* 2015; 522: 167–172. DOI: 10.1038/nature14507
 19. *Simoons F.J.* Primary adult lactose intolerance and the milking habit: a problem in biologic and cultural interrelations. II. A culture historical hypothesis. *Am J Dig Dis* 1970; 15: 695–710. DOI: 10.1007/bf02235991
 20. *Wahlqvist M.L.* Lactose nutrition in lactase nonpersisters. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015; 24(Suppl 1):S21–S25. DOI: 10.6133/apjcn.2015.24.s1.04
 21. *Troelsen J.T.* Adult-type hypolactasia and regulation of lactase expression. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1723: 19–32. DOI: 10.1016/j.bbagen.2005.02.003
 22. *Rasinperä H., Savilahti E., Enattah N.S., Kuokkanen M., Tötterman N., Lindahl H. et al.* A genetic test which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children. *Gut* 2004; 53: 1571–1576. DOI: 10.1136/gut.2004.040048
 23. *Rasinperä H., Kuokkanen M., Kolho K.L., Lindahl H., Enattah N.S., Savilahti E.* Transcriptional down regulation of the lactase (*LCT*) gene during childhood. *Gut* 2005; 54: 1660–1661. DOI: 10.1136/gut.2005.077404
 24. *Szilagyi A.* Adaptation to Lactose in Lactase Non Persistent People: Effects on Intolerance and the Relationship between Dairy Food Consumption and Evaluation of Diseases. *Nutrients* 2015; 7(8): 6751–6779. DOI: 10.3390/nu7085309
 25. *Fassio F., Facioni M.S., Guagnini F.* Lactose Maldigestion, Malabsorption, and Intolerance: A Comprehensive Review with a Focus on Current Management and Future Perspectives. *Nutrients* 2018; 10(11). DOI: 10.3390/nu10111599
 26. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ (изд. перераб. и доп. 4-е, переработанное и дополненное). М., 2019; 209. [National program for optimizing the feeding of children of the first year of life in the Russian Federation (4th edition, revised and supplemented). Moscow, 2019; 209. (in Russ.)]
 27. *Мухина Ю.Г., Чубарова А.И., Гераскина В.П., Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Боровик Т.Э. и др.* Рабочий протокол по диагностике и лечению лактазной недостаточности у детей. *Вопросы детской диетологии* 2016; 14(1): 64–69. [*Mukhina Yu.G., Chubarova A.I., Geraschina V.P., Belmer S.V., Gasilina T.V., Borovik T.E. et al.* The working protocol for the diagnosis and treatment of lactase deficiency in children. *Voprosy detskoj dietologii* 2016; 14(1): 64–69. (in Russ.)]
 28. *Bácsi K., Kósa J.P., Lazáry A., Balla B., Horváth H., Kis A. et al.* *LCT* 13910 C/T polymorphism, serum calcium, and bone mineral density in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2009; 20: 639–645. DOI: 10.1007/s00198-008-0709-9
 29. *Enattah N.S., Sulkava R., Halonen P., Kontula K., Järvelä I.* Genetic variant of lactase-persistent C/T-13910 is associated with bone fractures in very old age. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 79–82. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53014.x
 30. *Enattah N., Pekkarinen T., Välimäki M.J., Löytyniemi E., Järvelä I.* Genetically defined adult-type hypolactasia and self reported lactose intolerance as risk factors of osteoporosis in Finnish postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 1105–1111. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602219
 31. *Gugatschka M., Hoeller A., Fahrleitner-Pammer A., Dobnig H., Pietschmann P., Kudlacek S., Obermayer-Pietsch B.* Calcium supply, bone mineral density and genetically defined lactose maldigestion in a cohort of elderly men. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 46–51. DOI: 10.1007/BF03347395
 32. *Enattah N., Välimäki V.V., Välimäki M.J., Löytyniemi E., Sahi T., Järvelä I.* Molecularly defined lactose malabsorption, peak bone mass and bone turnover rate in young Finnish men. *Calcif Tissue Int* 2004; 75: 488–493. DOI: 10.1007/s00223-004-0029-9
 33. *Laaksonen M.M., Impivaara O., Sievänen H., Viikari J.S., Lehtimäki T.J., Lamberg-Allardt C.J. et al.* Associations of genetic lactase non-persistence and sex with bone loss in young adulthood. *Bone* 2009; 44: 1003–1009. DOI: 10.1016/j.bone.2008.12.019
 34. *Lovelace H.Y., Barr S.I.* Diagnosis, symptoms, and calcium intakes of individuals with self-reported lactose intolerance. *J Am Coll Nutr* 2005; 24: 51–57. DOI: 10.1080/07315724.2005.10719443
 35. *Tolonen S., Laaksonen M., Mikkilä V., Sievänen H., Mononen N., Räsänen L. et al.* Lactase gene c/t(-13910) polymorphism, calcium intake, and pQCT bone traits in Finnish adults. *Calcif Tissue Int* 2011; 88: 153–161. DOI: 10.1007/s00223-010-9440-6
 36. *Koek W.N., van Meurs J.B., van der Eerden B.C., Rivadeneira F., Zillikens M.C., Hofman A. et al.* The T-13910C polymorphism in the lactase phlorizin hydrolase gene is associated with differences in serum calcium levels and calcium intake. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1980–1987. DOI: 10.1002/jbmr.83
 37. *Lapides R.A., Savaiano D.A.* Gender, Age, Race and Lactose Intolerance: Is There Evidence to Support a Differential Symptom Response? A Scoping Review. *Nutrients* 2018; 10(12): 1956. DOI: 10.3390/nu10121956
 38. *Gallagher C.R., Molleson A.L., Caldwell J.H.* Lactose intolerance and fermented dairy products. *J Am Diet Assoc* 1974; 65: 418–419.
 39. *Savaiano D.A.* Lactose digestion from yogurt: Mechanism and relevance. *Am J Clin Nutr* 2014; 99(Suppl. 5): 1251–1255. DOI: 10.3945/ajcn.113.073023
 40. *Almeida C.C., Lorena S.L.S., Pavan C.R., Akasaka H.M.I., Mesquita M.A.* Beneficial effects of long-term consumption of a probiotic combination of lactobacillus casei shirota and bifidobacterium breve yakult may persist after suspension of therapy in lactose-intolerant patients. *Nutr Clin Pract* 2012; 27: 247–251. DOI: 10.1177/0884533612440289
 41. *He T., Priebe M.G., Zhong Y., Huang C., Harmsen H.J.M., Raangs G.C. et al.* Effects of yogurt and bifidobacteria supplementation on the colonic microbiota in lactose-intolerant subjects. *J Appl Microbiol* 2008; 104(2): 595–604. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2007.03579.x
 42. Межгосударственный стандарт. Продукты кисломолочные, обогащенные пробиотическими микроорганизмами. Технические условия. ГОСТ 32923-2014. Дата введения 2016-01-01. М.: Стандартинформ, 2015; 29. [Interstate standard. Fermented milk products enriched with probiotic microorganisms. Specifications. GOST 32923-2014. Introduction Date 2016-01-01. Moscow: Standartinform, 2015; 29. (in Russ.)]
 43. *Ducrotte P.* Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (dsm 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4012. DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.4012
 44. *Sinn D.H., Song J.H., Kim H.J., Lee J.H., Son H.J., Chang D.K. et al.* Therapeutic effect of lactobacillus acidophilus-sdc 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2714–2718. DOI: 10.1007/s10620-007-0196-4
 45. *Rossi R., Rossi L., Fassio F.* Clinical follow-up of 96 patients affected by irritable bowel syndrome treated with a novel multi-strain symbiotic. *Columbia Inter Publ J Contemp Immunol* 2015; 2(1): 49–58. DOI: 10.7726/jci.2015.1003
 46. *Li J., Zhang W., Wang C., Yu Q., Dai R., Pei X.* Lactococcus lactis expressing food-grade β -galactosidase alleviates lactose intolerance symptoms in post-weaning Balb/c mice. *Appl Microbiol Biotechnol* 2012; 96: 1499–1506. DOI: 10.1007/s00253-012-3977-4

47. Saltzman J.R., Russell R.M., Golner B., Barakat S., Dallah G.E., Goldin B.R. A randomized trial of Lactobacillus acidophilus BG2FO4 to treat lactose intolerance. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 140–146. DOI: 10.1093/ajcn/69.1.140
48. Sanders M.E., Guarner F., Guerrant R., Holt P.R., Quigley E.M.M., Sartor R.B. et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut* 2013; 62: 787–796. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302504
49. Besseling-van der Vaart I., Heath M.D., Guagnini F., Kramer M.F. In vitro evidence for efficacy in food intolerance for the multispecies probiotic formulation ecologic® tolerance (syngut™). *Benef Microbes* 2016; 7: 111–118. DOI: 10.3920/BM2015.0051
50. Masood M.I., Qadir M.I., Shirazi J.H., Khan I.U. Beneficial effects of lactic acid bacteria on human beings. *Crit Rev Microbiol* 2011; 37:91–98. DOI: 10.3109/1040841X.2010.536522
51. Новикова В.П., Ткаченко Е.И., Цех О.М., Калинина Е.Ю. Способ диагностики лактазной недостаточности у детей с хроническим гастродуоденитом Патент РФ №2471426. зарегистрирован в Государственном реестре изобретений 10 января 2013 года. <http://www.freepatent.ru/images/patents/168/2471426/patent-2471426.pdf> [Novikova V.P., Tkachenko E.I., Workshop O.M., Kalinina E.Yu. A method for the diagnosis of lactase deficiency in children with chronic gastroduodenitis RF patent No. 2471426. registered in the State Register of Inventions on January 10, 2013 (in Russ.)]
52. Новикова В.П., Богданова Н.М., Лапин С.В., Кузнецова Д.А. Вторичная лактазная недостаточность у детей первых месяцев жизни: заместительная терапия лактазой в жидкой форме. *Вопросы практической педиатрии* 2019; 14(1): 26–32. DOI: 10.20953/1817-7646-2019-1-26-32 [Novikova V.P., Bogdanova N.M., Lapin S.V., Kuznetsova D.A. Secondary lactase deficiency in children of the first months of life: replacement therapy with lactase in liquid form. *Voprosy prakticheskoi pediatrii* 2019; 14(1): 26–32. (in Russ.)]
53. Novikova V.P., Bogdanova N.M., Prokopyeva N., Lapin S.V., Kuznetsova D., Vorontsov P. Secondary lactose intolerance and cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Childh* 2019; 104: S3. DOI: 10.1136/archdischild-2019-epa.367
54. Новикова В.П., Листопадава А.П., Цех О.М., Калинина Е.Ю., Саморукова И.З., Оришак Е.А. Ферменты щеточной каймы слизистой оболочки тонкой кишки у детей с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР). Избранные труды Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов «Детская гастроэнтерология 2019». Под ред. А.И. Хавкина, В.П. Новиковой, Г.В. Вольнец. М.: ИД «ФСП», 2019; 261–263. [Novikova V.P., Listopadova A.P., Workshop O.M., Kalinina E.Yu., Samorukova I.Z., Orishak E.A. Enzymes of the brush border of the mucous membrane of the small intestine in children with excess bacterial growth syndrome (SIBR). Selected works of the Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists “Children’s gastroenterology 2019”. A.I. Khavkin, V.P. Novikova, G.V. Volynets (eds). M.: Publishing House FSP, 2019; 261–263. (in Russ.)]
55. Хавкин А.И., Вольнец Г.В., Федотова О.Б., Соколова О.В., Комарова О.Н. Применение кисломолочных продуктов в питании детей: опыт и перспективы. *Трудный пациент* 2019; 17(1–2): 28–36. DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10005 [Khavkin A.I., Volynets G.V., Fedotova O.B., Sokolova O.V., Komarova O.N. The use of dairy products in children’s nutrition: experience and prospects. *Trudnyy patsient* 2019; 17(1–2): 28–36. (in Russ.)]
56. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Кисломолочные продукты в питании детей: пищевая и биологическая ценность. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(5): 80–86. [Komarova O.N., Havkin A.I. Cultured milk foods in children’s nutrition: nutritional and biological value. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(5): 80–86. (In Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-80-86
57. FAO/WHO. Working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2002. https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
58. Huff B.A. Caveat emptor. “Probiotics” might not be what they seem. *Can Fam Physician* 2004; 50: 583–587.

Поступила: 17.03.20

Received on: 2020.03.17

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported