

А.И. Хавкин, О.Н. Комарова

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Роль пребиотиков в рационе ребенка

Contacts:

Havkin Anatolij Il'ich, PhD, professor, Head of the Department of Gastroenterology and Endoscopic Research Approach of RSI of Pediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Address: Taldomskaja Street, 2, Moscow, Russian Federation, 125412, **Tel.:** (499) 487-46-81, **e-mail:** gastropedclin@gmail.com

Article received: 21.12.2013, **Accepted for publication:** 30.01.2014

Питание — сложный многокомпонентный процесс, обеспечивающий большинство жизненно важных потребностей организма. Связь между компонентами пищи и иммунным ответом общепризнанна. Особенно это существенно в различные периоды детства, когда происходит интенсивное формирование механизмов иммунной защиты. Ключевую роль в развитии и функционировании иммунной системы пищеварительного тракта, в которой сосредоточено почти 2/3 всех иммунокомпетентных клеток, играют микрофлора и пребиотики — пищевые факторы, в значительной степени обеспечивающие ее нормальное функционирование. Особенно важно, что пребиотики оказывают многогранное действие на организм, модулируя обменные процессы как опосредованно, через кишечную микрофлору, так и путем прямого действия, в частности на иммунокомпетентные клетки. Понимание того, что пребиотики должны присутствовать в рационе ребенка и в соответствии с этим необходима коррекция ежедневного рациона, является первым шагом в лечении и профилактике многих заболеваний.

Ключевые слова: пребиотики, пробиотики, иммунная система.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (1): 96–101)

Питание — это сложный процесс поступления, переваривания, всасывания и усвоения в организме нутриентов, необходимых для удовлетворения энергетических и пластических потребностей организма, в т. ч. для регенерации и функции клеток и тканей, а также для их регуляции. Связь между компонентами пищи и иммунным ответом общепризнанна. Особенно это важно в ранние периоды жизни ребенка, когда еще не сформированы механизмы защиты от инфекций, повышена проницаемость кишечного барьера, отмечается незрелость отдельных звеньев врожденного иммунитета, и начина-

ется микробная колонизация кишечника, приобретающая черты взрослой микрофлоры количественно к 2–3, а функционально — к 10–12 годам жизни. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения, что правильное питание служит гарантией нормального развития системы иммунитета. Недостаточное питание в целом, дефицит отдельных микро- или макрокомпонентов питательных веществ повреждают иммунную систему, что приводит к снижению сопротивляемости инфекционным заболеваниям. В то же время повышенное потребление некоторых питательных веществ или качественные

A.I. Khavkin, O.N. Komarova

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Role of Prebiotics in Children's Diet

Nourishment is a complex multicomponent process ensuring the majority of the vital needs of the organism. The connection between food components and immune response is generally admitted. This connection is especially important in different periods of childhood when intense formation of immune mechanisms is taken place. Microflora and prebiotics — nutrients which to a great extent maintain the normal function of the immune system play the key role in development and functioning of the immune component of the gastrointestinal tract where almost 2/3 of all immunocompetent cells are concentrated. It is particularly significant that prebiotics have multiple effects on the organism, modulating metabolic processes both mediately through the intestinal microflora and directly through immunocompetent cells. The understanding of necessity of prebiotics including into the children's diet and correction the daily ration according to this fact is the first step in treatment and prophylaxis of various disorders.

Key words: prebiotics, probiotics, immune system.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (1): 96–101)

изменения в макрокомпонентах вызывают количественные изменения в иммунном ответе и в сопротивляемости инфекциям [1].

Так, например, белково-энергетическая недостаточность приводит к подавлению функции вилочковой железы, лимфоцитов, селезенки; общей и иммунной энергии (гипогаммаглобулинемии, уменьшению числа Т лимфоцитов, продукции интерферона, замедленному хемотаксису фагоцитов, недостаточности фагоцитоза). Недостаточность углеводов является причиной нарушения функций фагоцитарной системы, а недостаточность жиров — причиной снижения интенсивности процессов регенерации, дерматитов. Большое число нарушений ассоциировано с витаминной недостаточностью. Дефицит витамина В₁ — причина нарушения хемотаксиса фагоцитов; В₂ — лимфопении; В₆ и В₁₂ — лимфопении, снижения гормональной активности тимуса, интенсивности синтеза иммуноглобулинов, фолиевой кислоты; Е, Д и С — нарушения фагоцитоза и бактерицидной активности фагоцитов; А и каротинов — процессов дифференциации и пролиферации Т лимфоцитов, апоптоза иммуноцитов. Важную роль в иммунном ответе играет недостаточность макро- и микроэлементов: цинка (недостаточная продукция цинк-тимозина — причина подавления Т-клеточной реактивности), меди (снижение содержания и антиоксидантных свойств церулоплазмينا — угнетение системы гуморального иммунитета), кальция (активизация клеток иммунной системы), селена (защита иммунокомпетентных клеток от окислительного стресса; активация Т лимфоцитов и завершение фагоцитарных реакций) и т.д. [1, 2].

Ключевую роль в развитии и функционировании иммунной системы пищеварительного тракта, в которой сосредоточено более 70% всех иммунокомпетентных клеток, играет микрофлора и пищевые факторы, в значительной степени обеспечивающие ее нормальное функционирование, — пребиотики.

Бактериальное сообщество пищеварительного тракта воздействует на организм хозяина разными способами [1, 3]. Состав и активность кишечной микрофлоры управляются внутренними и внешними факторами. При этом рацион питания — важнейший экзогенный фактор, воздействующий на микробную экологию кишечника. В то же время целенаправленное манипулирование микробиотой кишечника средствами диеты все еще ограничено. Кроме того, вследствие значительной урбанизации общества из рациона питания стали исчезать дикорастущие и низкодходные культуры, без которых еще 80–100 лет назад не обходился ни один стол. Плоды, корни, листья многих растений, ранее входившие в рацион, стали уже экзотическими, необычными и даже переведены в разряд лекарственных средств. Календулу, крапиву, лист березы, горец птичий (спорыш), дягиль, родиолу розовую, тимьян еще недавно использо-

вали для приготовления салатов, для супов — девясил, душицу, мелиссу, ромашку, тысячелистник. Из одуванчика и боярышника варили варенье, а для мяса и рыбы делали приправу из зверобоя, иссопа, шалфея. Кашу или пюре варили из лопуха, листьев мать-и-мачехи, яснотки и т.д. Проблема заключается не в том, каких блюд нет теперь в нашем рационе, а в том, какие биологически активные вещества перестали поступать в организм.

Важнейшим компонентом рационального питания являются пребиотики — соединения, относящиеся к классу низкомолекулярных углеводов: поли- и дисахариды, олигосахариды, которые широко распространены в природе. Пребиотики не перевариваются в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и в толстом кишечнике, избирательно стимулируют рост и/или метаболическую активность полезной микрофлоры [4].

До рождения ребенка его желудочно-кишечный тракт не населен бактериями. В момент рождения происходит быстрая колонизация кишечника ребенка бактериями, входящими в состав интестинальной и вагинальной флоры матери. В результате образуется сложное сообщество микроорганизмов, состоящее из бифидобактерий, лактобацилл, энтеробактерий, клостридий и грамположительных кокков. После этого состав микрофлоры подвергается изменениям в результате действия нескольких факторов окружающей среды, важнейшим из которых является питание ребенка.

У детей, находящихся только на грудном вскармливании, преобладающими в составе кишечной микрофлоры являются бифидобактерии, в то время как у детей на искусственном вскармливании состав кишечной микрофлоры более разнообразен и содержит одинаковые количества бифидобактерий и бактериоидов. Минорными компонентами кишечной микрофлоры у детей, находящихся на естественном вскармливании, являются лактобациллы и стрептококки; у детей на искусственном — стафилококки, кишечная палочка и клостридии [5].

При добавлении в рацион твердой пищи у детей, находящихся на естественном вскармливании, количество бифидобактерий в толстом кишечнике уменьшается. В возрасте 12–24 мес у большей части детей состав и количество анаэробных микроорганизмов в толстом кишечнике приближается к таковому у взрослых людей. Микрофлора взрослого человека представлена в основном анаэробами и состоит из бактериоидов, бифидобактерий, эубактерий, клостридий, стрептококков, кишечной палочки и лактобацилл. Преобладание бифидобактерий в составе интестинальной микрофлоры детей, находящихся на грудном вскармливании, объясняется наличием в грудном молоке определенных компонентов, однако механизм этого явления до конца неизвестен. Считается, что бифидогенный эффект могут оказывать такие компоненты молока, как молочная сыворотка и лактоферрин. Кроме того, доказано, что бифидогенными веществами

являются олигосахариды грудного молока, которые представляют собой вторую по количеству углеводную фракцию молока после лактозы [1, 6, 7].

Грудное молоко содержит около 1 г на 100 мл нейтральных и около 0,1 г на 100 мл кислых олигосахаридов. Таким образом, олигосахариды присутствуют в человеческом молоке примерно в таких же количествах, как и белки. В настоящее время известно более 100 различных олигосахаридов, некоторые из которых имеют высокую молекулярную массу и обладают сложной структурой [6, 8].

Молекула олигосахарида представлена соединенными остатками лактозы (Гал+Глю). При добавлении еще одного лишнего остатка лактозы образуются 3 различных по изомерной структуре галактозил-лактозных молекулы (галактоолигосахариды). Более крупные молекулы олигосахаридов образуются при добавлении к остатку лактозы галактозил-N-ацетилглюкозамина. Следовательно, одним из основных свойств олигосахаридов является большое количество галактозы в их молекуле.

Олигосахариды грудного молока не расщепляются ферментами верхних отделов желудочно-кишечного тракта и достигают толстого кишечника в неизменном виде, выполняя функции пребиотиков и являясь субстратом для роста бифидобактерий [1].

Одним из способов повышения бифидогенности смесей для искусственного вскармливания является добавление в них пребиотиков-олигосахаридов [2 (3), 7 (4)]. Ввиду того, что олигосахариды грудного молока — это очень сложные по строению молекулы, искусственные смеси с пребиотиками не содержат таких же точно компонентов, какие входят в состав человеческого молока. Однако олигосахариды в составе смесей подбирают таким образом, чтобы по массе и размерам они максимально соответствовали таковым грудного молока.

Поскольку в составе молекулы олигосахаридов грудного молока преобладают остатки галактозы, основной компонент пребиотиков смесей — галактоолигосахариды. Они состоят из цепочки галактозных остатков с присоединенным к концу этой цепочки остатком глюкозы. Цепочка галактозных остатков содержит от 1 до 6 звеньев. Мономерные остатки соединены главным образом связями $\beta(1-4)$ и $\beta(1-6)$. Галактоолигосахариды получают путем гидролиза лактозы с помощью фермента β -галактозидазы (лактазы).

Фруктоолигосахариды (олигофруктоза), которые также могут быть включены в качестве пребиотика в смесь, представляют собой цепочку линейных олигосахаридов, состоящую из β -1,2-гликозилированных остатков фруктозы. К концу этой цепочки может быть присоединена 1 молекула глюкозы. Степень полимеризации фруктозного каркаса может быть различной. Средняя степень полимеризации равна 10.

Олигосахариды способны выполнять свою основную функцию благодаря тому, что они не расщепляются ферментами верхних отделов желудочно-кишечного тракта и доходят в неизменном виде до толстого кишечника. Там происходит процесс бактериальной ферментации за счет анаэробных процессов. Олигосахариды подвергаются гидролизу бактериальными ферментами с образованием более мелких частиц, которые затем захватываются бактериальной клеткой и проходят дальнейший метаболизм с образованием определенного количества КДж энергии и некоторых конечных продуктов [6].

При ферментации олигосахаридов образуются молочная кислота и короткоцепочечные жирные кислоты. Принято считать, что именно эти вещества воздействуют на консистенцию кала и частоту актов дефекации. Известно, что pH кала ниже у детей, находящихся на грудном вскармливании, по сравнению с детьми, находящимися на искусственном. Полагают, что именно благодаря высокой кислотности кала осуществляется подавление роста потенциально патогенных микроорганизмов.

Олигосахариды оказывают дозозависимый бифидогенный эффект, при их добавлении в смеси для искусственного вскармливания уменьшается pH кала, и характеристики стула приближаются к таковым у детей, находящихся на грудном вскармливании. При добавлении пребиотиков в смеси для искусственного вскармливания можно не только индуцировать правильное развитие кишечной микрофлоры, как бывает в случае кормления пребиотиками с рождения, но и изменить уже сложившийся состав кишечной микрофлоры.

Другим представителем пребиотиков являются пищевые волокна. Под термином «пищевые волокна» в настоящее время понимают гетерогенную группу полисахаридов, в основном растительного происхождения, наиболее известными из которых являются целлюлоза и гемицеллюлоза. В то же время к пищевым волокнам принадлежат хитин, хитозан, пектины, камеди, слизи, лигнин. Некоторые авторы относят к ним также аминокислоты грибов и ракообразных и даже неперевариваемые белки. И все же «классические» пищевые волокна — это крупномолекулярные полимеры глюкозы или фруктозы, содержащиеся в растениях и составляющие основу их клеточных стенок [1, 3, 6].

Пищевые волокна подразделяют на растворимые и нерастворимые, перевариваемые и неперевариваемые. В растениях содержатся оба типа волокон, хотя нерастворимые и неперевариваемые, как правило, преобладают. Растворимыми пищевыми волокнами являются камеди, пектины, гемицеллюлоза, которые в значительных количествах содержатся в овсе, ячмене, горохе и некоторых овощах, например картофеле. К нераство-

римым пищевым волокнам принадлежат лигнин, целлюлоза, некоторые виды гемицеллюлозы и пектинов. Особенно богаты волокнами нерафинированные злаки. Перевариваемые волокна подвергаются гидролизу ферментативными системами микроорганизмов в толстой кишке человека, а неперевариваемые выводятся в неизменном виде.

Рафинация существенно снижает долю пищевых волокон в рационе. Содержание волокон в неочищенных злаковых, орехах, бобовых выше, чем в очищенных. Современные технологические процессы, применяемые в пищевой промышленности, оставляют чрезвычайно мало пищевых волокон в конечном продукте.

Целлюлоза представляет собой неразветвленный полимер глюкозы, образованный 1–4 связями между мономерами. Молекула состоит из десятков тысяч мономеров, и целлюлоза различных растений может различаться по длине цепи и даже по химическим и физическим свойствам.

Гемицеллюлоза является полимером глюкозы, арабинозы, глюкуроновой кислоты и ее метилового эфира. Так же как для целлюлозы, разные варианты гемицеллюлозы неоднородны по своим физико-химическим свойствам.

Камеди — это разветвленные полимеры глюкуроновой и галактурановой кислоты, к которым присоединены остатки арабинозы, маннозы, ксилозы, а также соли магния и кальция.

Слизи представляют собой разветвленные сульфатированные арабиноксиланы.

Пектины — полимеры галактурановой и гиалурановой кислоты. Пектиновые вещества входят в состав клеточных стенок и межклеточного вещества высших растений.

Лигнин является полимерным остатком древесины после ее перколяционного гидролиза, который проводят с целью выделения целлюлозы и гемицеллюлозы.

Альгинаты — соли альгиновых кислот, в большом количестве содержащихся в бурых водорослях, молекула которых представлена полимером полиуроновых кислот.

Содержание пищевых волокон в продуктах различно. В средних количествах (1–1,9 г/100 г продукта) они содержатся в моркови, сладком перце, петрушке (как в корне, так и зелени), редьке, репе, тыкве, дыне, черносливе, апельсине, лимоне, бруснике, фасоли, гречневой и перловой крупе, ржаном хлебе. Более высокое их содержание (2–3 г/100 г продукта) — в чесноке, клюкве, красной и черной смородине, черноплодной рябине, ежевике, овсяной крупе, хлебе из белково-отрубной муки. Наконец, в наибольших количествах (более 3 г/100 г продукта) пищевые волокна присутствуют в укропе, кураге, клубнике, малине, чае (4,5 г/100 г), овсяной муке (7,7 г/100 г), пшеничных отрубях (8,2 г/100 г), сушеном шиповнике (10 г/100 г),

жареном кофе в зернах (12,8 г/100 г), овсяных отрубях (14 г/100 г). Примером рафинированного продукта может послужить растворимый кофе, в котором в отличие от исходного продукта пищевых волокон не содержится вообще.

Одним из наиболее широко распространенных в природе пребиотиков является инулин. Степень его полимеризации изменяется от 2 до 60 мономерных структур в составе одной молекулы (в среднем молекула инулина — цепочка из 30–35 остатков фруктозы в фуранозной форме). Он входит в состав многих растений, которые издавна употребляет в пищу человек: цикория, лук-порей (содержание инулина составляет 3–10%), репчатого лука (2–6%), спаржи (1–30%), бананов (0,3–0,7%). Инулин входит в состав злаковых растений, таких как пшеница и рис (1–4%).

В процессе гидролиза инулина ферментом инулазой образуется олигофруктоза (также обладающая пребиотическими эффектами и используемая в качестве биологически активной добавки, компонента витаминных или синбиотических препаратов) и конечный продукт — D-фруктоза, которая и принимает участие в бактериальном метаболизме.

Подсчитано, что среднестатистический европеец получает с пищей в день от 4 до 17 г фруктоолигосахаридов.

Пищевые волокна как представители класса пребиотиков обладают многочисленными физиологическими эффектами, что определяет их значение для нормального функционирования организма. Пищевые волокна:

- фиксируют воду, влияя тем самым на осмотическое давление в просвете желудочно-кишечного тракта, электролитный состав кишечного содержимого и массу фекалий, увеличивая их объем и вес; растворимые пищевые волокна, формируя гелеобразные структуры, препятствуют рефлюксам, в т. ч. гастроэзофагеальному, способствуют опорожнению желудка и увеличивают скорость пассажа кишечного содержимого; перечисленные эффекты направлены на стимуляцию моторики желудочно-кишечного тракта;
- обладают высокой адсорбционной способностью — этим объясняется их детоксицирующее действие; кроме того, они адсорбируют желчные кислоты и уменьшают их всасывание, регулируя, с одной стороны, объем пула желчных кислот в организме, а с другой — оказывая гипохолестеринемический эффект;
- влияют на катионный обмен и реализуют антиоксидантный эффект;
- являются важными регуляторами состава кишечной микрофлоры; утилизация перевариваемых пищевых волокон, поступающих в кишечник, реализуется микрофлорой толстой кишки, которая получает энергетический и пластический материал [1]; с другой стороны, короткоцепочечные жирные кислоты,

образующиеся в результате деятельности микрофлоры, необходимы для нормального функционирования эпителия толстой кишки; нормальный состав микрофлоры и нормальное функционирование колоноцитов обеспечивают физиологические процессы в толстой кишке и ее нормальную моторику;

- оказывают непосредственный ингибирующий эффект на прикрепление патогена к клеточным рецепторам, ограничивая колонизацию и пролиферацию.

Воздействие пребиотиков на иммунную систему реализуется по двум путям: опосредованно — через стимуляцию пролиферации и метаболической активности сахаролитической микрофлоры, и непосредственно — прямо влияя на факторы неспецифической иммунологической защиты. Пребиотики воздействуют и на Toll-like рецепторы (TLR), которые способны распознавать микробные липополисахаридные структуры и активировать эволюционно древний сигнально-трансдуктивный путь, участником которого является нуклеарный фактор транскрипции NF- κ B — эффектор транскрипции, активирующий синтез провоспалительных цитокинов. У человека идентифицировано 13 генов, кодирующих синтез TLR. Они обнаружены на макрофагах, дендритных клетках, эозинофилах, тучных клетках, естественных киллерах, Т и В лимфоцитах, интестинальных эпителиоцитах. Пребиотики воздействуют на TLR аксонов дендритных клеток, выступающих в полость кишки. TLR генетически детерминированы, в небольшом числе обнаруживаются уже при рождении ребенка, и только после контакта с микрофлорой их содержание существенно увеличивается [1].

В дальнейшем дендритные клетки представляют (презентируют) информацию о переработанном (процессированном) антигене (микробном или олигосахаридном) в комплексе с молекулой МНС II класса Т и В лимфоцитам и продуцируют набор цитокинов. В результате формируется адаптивный иммунный ответ по первому (созревают цитотоксические Т лимфоциты, убивающие микроорганизмы) или второму типу (созревают плазматические клетки, которые продуцируют антитела, лизирующие микроорганизмы) [1].

Точная суточная потребность в пищевых волокнах для человека не установлена. Предполагается, что взрослый человек за сутки должен съесть 20–35 г пищевых волокон, в то время как европеец в среднем потребляет около 13 г пищевых волокон в сут. Академией наук США предложена норма потребления пищевых волокон из расчета 14 г на 1000 ккал (15 г/сут для годовалого ребенка), Комитетом по питанию Американской академии педиатрии — 0,5 г на 1 кг массы тела (5 г в год), Российским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов — возраст ребенка + 5–10 г в сут (6–11 г/сут).

Отсутствие пищевых волокон в диете может приводить к ряду патологических состояний. Наиболее очевидна связь недостатка пищевых волокон в питании с развитием запоров. С дефицитом пищевых волокон в пище связывают развитие ряда заболеваний и состояний, таких как рак толстой кишки, синдром раздраженного кишечника, запоры, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет, ожирение, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, варикозное расширение и тромбоз вен нижних конечностей и др. Однако фактически в большинстве случаев эта связь остается недоказанной.

Таким образом, пищевые волокна не являются «балластными веществами», как трактовалось их значение ранее, и должны присутствовать в рационе как взрослого человека, так и ребенка.

В современных условиях жизни в развитых странах ввиду особенностей диеты и большого количества высококалорийных продуктов человек испытывает определенный дефицит пищевых волокон, с которым отчасти связывают более высокую частоту ряда заболеваний и состояний в странах Европы и Северной Америки. Соответствующая коррекция диеты является первым шагом как в профилактике, так и в лечении. В рационе ребенка и взрослого как источник пребиотиков обязательно должны присутствовать овощи и фрукты, введение которых уже на первом году в виде пюре способствует профилактике нарушений моторики кишечника, аллергии, поствакцинальных осложнений [1, 5, 8].

Эффективным решением в коррекции дефицита пребиотиков и таких микронутриентов, как витамины, является создание комплексных препаратов, в состав которых входят эти важнейшие вещества. Например, в составе комплекса «Пиковит Пребиотик» помимо 10 важнейших витаминов присутствует также олигофруктоза, получаемая из инулина. В результате с данным комплексом организм ребенка получает возможность восполнить не только витаминный дефицит, но и компенсировать недостаток пищевых волокон, а сочетанное действие нутриентов, входящих в его состав, окажет влияние и на иммунную систему в целом, и многогранно положительно на другие органы и системы растущего организма. «Пиковит Пребиотик» разрешен к применению у детей с 3 лет. Это особенно важно, поскольку именно данная возрастная группа характеризуется высокими темпами физического и интеллектуального развития. Кроме того, начало посещения ребенком дошкольного учреждения и высокий риск развития инфекций в условиях детского коллектива требуют подбора сбалансированного рациона, обеспечивающего не только энергетические и пластические процессы, но и получение дополнительных нутриентов, благотворно влияющих на иммунную систему. Таким эффектом и обладает указанный комплекс.

REFERENCES

1. Havkin A.I. *Mikroflora pishhevaritel'nogo trakta* [Gastrointestinal Microflora]. Moscow, FSP, 2006. 424 p.
2. Hromova C.C., Shkaporov A.N., Efimov B.A., Tarabrina N.P., Chernaja Z.A., Kafarskaja L.I. *Voprosy detskoj dietologii — Problems of Pediatric Nutritiology*. 2005; 3 (1): 92–96.
3. Havkin A.I. *Detskaya gastroenterologiya — Pediatric Gastroenterology*. 2010; 7 (3): 24–27.
4. Salminen S., Bouly C., Boutron–Ruault M.C., Cummings J.H., Franck A., Gibson G.R., Isolauri E., Moreau M.C., Roberfroid M., Rowland I. Functional food science and gastro-intestinal physiology and function. *Brit. J. Nutr.* 1998; 80 (Suppl. 1): 147–171.
5. Stark P.L., Lee A. The microbial ecology of the large bowel of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life. *J. Med. Microbiol.* 1982; 5 (2): 189–203.
6. Havkin A.I. *Funkcional'nye narushenija zheludочно-kishechnogo trakta u detej grudnogo vozrasta i ih dietologicheskaja korrekciya*. V kn.: *Nacional'naja programma optimizacii vskarmlivanija detej pervogo goda zhizni v Rossijskoj Federacii* [Functional diseases of digestive system among children of early infancy and its dietary treatment. Included in book National programme of optimization of nutrition of infants in Russian Federation]. Moscow, Sojuz pediatrov Rossii, 2010. pp. 39–42.
7. Osborn D.A., Sinn J.K. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2007; 4: CD006475.
8. Hyman P.E., Milla P.J., Benninga M.A., Davidson G.P., Fleisher D.F., Taminiau J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 130 (5): 1519–1526.