10.21518/2079-701X-2017-9-108-115

О.В. КАЛЮЖИН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

ПРОБИОТИЧЕСКИЕ ШТАММЫ ЛАКТОБАЦИЛЛ КАК ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ:

В ФОКУСЕ — LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG

Пробиотики уже давно рассматриваются не только как средства коррекции кишечного дисбиоза, но и перспективные инструменты иммуномодуляции. В последние годы существенно увеличилась доказательная база их эффективности в профилактике и лечении иммуноассоциированных заболеваний человека, уточнены ранее описанные и раскрыты новые механизмы иммунокорригирующего действия пробиотических бактерий, в том числе принадлежащих роду Lactobacillus. Выводы метаанализов и систематических обзоров не оставляют сомнений в целесообразности использования некоторых пробиотиков, в первую очередь Lactobacillus rhamnosus GG (LGG), у детей для лечения и предотвращения различных форм острой диареи, в том числе ассоциированной с приемом антибактериальных средств, а также для профилактики респираторных инфекций. Обнадеживающими являются результаты испытаний этого штамма как адъюванта вакцин и средства предотвращения атопического дерматита. В настоящем обзоре проанализированы особенности современных детей, делающие их более восприимчивыми к аллергическим и инфекционным заболеваниям, эффекторные молекулы лактобацилл и сигнальные пути, обеспечивающие их иммуномодулирующее действие, основные сферы лечебного и профилактического применения и безопасность пробиотиков с фокусом на LGG как один из наиболее изученных и апробированных штаммов. Кроме того, представлены данные о клинической эффективности разрешенного к применению в России синбиотика Нормобакт L, включающего комбинацию LGG (4 × 10^9) и фруктоолигосахаридов (800 мг), у детей с ротавирусной инфекцией на фоне атопического дерматита.

Ключевые слова: *Lactobacillus rhamnosus GG, иммуномодуляция, диарея, атопический дерматит, адъюванты, респираторные инфекции, Нормобакт L.*

O.V. KALYUZHIN, MD, Prof., First Moscow state University named after I.M. Sechenov

PROBIOTIC STRAINS OF LACTOBACILLI AS IMMUNOMODULATORS: FOCUS ON LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG

Probiotics have long been considered not only as a way of correcting intestinal dysbiosis but also as a promising immunomodulatory solution. Over the past years, the evidence base for their effectiveness in the prevention and treatment of immune-associated human diseases has substantially increased, the previously described mechanisms were specified and new components of the immunocorrective effect of probiotic bacteria, including those belonging to the genus Lactobacillus, have been deciphered. The meta-analytical findings and systematic reviews leave no doubt about the advisability of using certain probiotics, primarily Lactobacillus rhamnosus GG (LGG), in children for the treatment and prevention of various forms of acute diarrhea, including those associated with the administration of antibacterial agents, as well as for the prevention of respiratory infections. The results of testing the strain to be used as an adjuvant vaccine and a way of preventing atopic dermatitis are encouraging. The review analyzes the specific characteristics of present-day children who are more susceptible to allergic and infectious diseases, effector molecules of lactobacilli and signaling pathways that ensure their immunomodulatory effect, the main areas of therapeutic and preventive application and safety of probiotics, with a focus on LGG as one of the most studied and tested strains. In addition, the clinical efficacy of the synbiotic Normobakt L, a combination of LGG (4 × 109) plus fructooligosaccharides (800 mg),which has been approved in Russia for use in children with rotavirus infection against a background of atopic dermatitis, is demonstrated.

Keywords: *Lactobacillus rhamnosus GG, immunomodulation, diarrhea, atopic dermatitis, adjuvants, respiratory infections, Normobakt L.*

ВВЕДЕНИЕ

Область применения пробиотиков для поддержания здоровья человека, в том числе в педиатрической практике, неуклонно расширяется, что неудивительно в свете многогранной гомеостатической функции кишечной микробиоты [1–4]. Основные сферы профилактического, лечебного и реабилитационного использования живых симбионтов/комменсалов базируются на трех типах их функциональной активности. Во-первых, симбионты/комменсалы, некоторые штаммы которых уже нашли применение как пробиотики, могут модулировать иммунные реакции не только в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) макроорганизма, но и за его пределами [5]. Во-вторых, ряд представителей нормальной микробиоты проявляют антагонизм по отношению к патогенным микроорганизмам за счет прямого угнетения роста последних или других механизмов межмикробной конкуренции [6]. В-третьих, пробиотики обеспечивают целостность слизистой оболочки ЖКТ и защищают ее от вредных факторов, таких как токсины, аллергены и инфекционные агенты. Пробарьерное действие пробиотиков опосредуется сти-

муляцией продукции слизи, увеличением пролиферации и устойчивости клеток к апоптозу, однако наиболее значимым в этом плане является укрепление плотных контактов между эпителиоцитами. Симбионты/комменсалы не только усиливают синтез и сборку протеинов плотных контактов, но также предотвращают разрушение последних флогогенными факторами [7].

В настоящем обзоре освещены особенности современных детей, делающие их более восприимчивыми к аллергическим и инфекционным заболеваниям, механизмы иммуномодулирующего действия, основные сферы лечебного и профилактического применения и безопасность пробиотиков с фокусом на *Lactobacillus rhamnosus GG* как один из наиболее изученных и апробированных штаммов.

ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ НАЧАЛА XXI в., ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ НОРМАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ГОВОРЯЩИЕ ОБ УВЕЛИЧИВАЮЩЕЙСЯ ПОТРЕБНОСТИ В ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ СРЕДСТВАХ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПРОБИОТИКАХ

Тиражируемое сегодня мнение некоторых классических педиатров XX в. о том, что высокая заболеваемость детей аллергическими и инфекционными заболеваниями является проявлением естественного созревания иммунной системы и не требует коррекции извне, в начале нынешнего столетия стремительно теряет значительную часть оснований и адептов.

На рубеже веков наметился целый ряд устойчивых трендов, обусловливающих возрастающую восприимчивость к заболеваниям, ассоциированным с иммунным дисбалансом:

1) рост числа преждевременно рожденных детей с низкой и экстремально низкой массой тела и незавершенным внутриутробным этапом формирования микробиоты;
2) увеличение доли детей, не проходивших естественных родовых путей и, следовательно, не получивших вовремя важнейших микробиологических факторов противоинфекционной защиты и иммунной толерантности от матери;
3) возрастание числа детей, не получающих в должной степени естественного вскармливания;
4) рост доли детей, рожденных от матерей и отцов, которые без вспомогательных методов репродукции не могут (а может, в эволюционном плане и не должны?) родить;
5) высокая частота назначения новорожденным и детям раннего возраста системной антибактериальной терапии, не только надолго изменяющей количественные и качественные показатели микробиоты, но и приводящей к пополнению резистома (совокупности генов устойчивости к антимикробным средствам в микробиоме), а значит, снижающей эффективность последующих курсов этиотропного лечения.

В этих условиях вопрос о том, можно ли рассчитывать на самопроизвольное разрешение иммуноассоциированных заболеваний и патологических состояний без иммунокорригирующих мероприятий, становится во многих случаях, если не в их большинстве, отрицательно риторическим.

Однако выбор эффективных и безопасных средств иммуномодуляции для детей должен основываться строго на принципах доказательной медицины. Четкое следование этому принципу будет противодействовать еще одному негативному тренду начала XXI в. – необоснованному и зачастую избыточно широкому использованию недостаточно изученных иммунотропных средств в педиатрии.

ПРОБИОТИКИ КАК ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

Среди иммуномодуляторов особенное место по качеству и объему доказательств клинической эффективности и изученности механизмов действия занимают средства бактериального происхождения [8], к которым можно отнести и некоторые пробиотики. В этой связи можно выделить два вектора эволюции бактериальных иммуномодуляторов. Во-первых, это путь от целых клеток патогенных бактерий (БЦЖ) и их лизатов (химические и механические поливалентные лизаты бактерий) к наиболее активным структурным фракциям (фракционированные бактериальные лизаты) и молекулам этих микробов (CpG-олигонуклеотиды, монофосфорил-липид А, мурамилпептиды и др.). Во-вторых, это поиск штаммов симбионтов/комменсалов с выраженной иммунотропной активностью. Оба вектора эволюции бактериальных иммуномодуляторов не являются взаимоисключающими. Более того, они сходятся в том аспекте, что и бактерии-симбионты, и бактерии-патогены содержат много общих консервативных молекул, так называемых микроб-ассоциированных молекулярных паттернов (MAMP), обладающих широким спектром иммунокорригирующих эффектов. В этом отношении термин «MAMP» лучше отражает природу этих молекул, чем широко распространенный термин «патоген-ассоциированные молекулярные паттерны».

Среди иммуномодуляторов особенное место по качеству и объему доказательств клинической эффективности и изученности механизмов действия занимают средства бактериального происхождения, к которым можно отнести и некоторые пробиотики

В 2006 г. Комитет по изучению новых направлений в антимикробной терапии: иммуномодуляция (далее по тексту – Комитет), созданный Национальным исследовательским советом США по инициативе Научного института аллергии и инфекционных заболеваний, сформулировал рациональные направления разработки и применения иммуномодуляторов в консенсусном документе [9]. Основные положения этого документа сохраняют свою актуальность и сегодня, хотя некоторые пункты модернизируются и дополняются [10].

Обращение к этому, пожалуй, наиболее значимому и признанному экспертному изданию в области иммуномодулирующей терапии инфекционных заболеваний в контексте темы настоящего обзора не случайно, так как эксперты Комитета сошлись во мнении о том, что результаты колонизации человека бактериями-комменсалами в целом являются благоприятными для здоровья хозяина и с разных точек зрения взаимовыгодными. Исследования взаимосвязей микробиоты и иммунной системы рассматривались ими как многообещающий источник информации для разработки иммуномодуляторов, а пробиотики предлагались как эффективный инструмент коррекции иммунных расстройств [9].

Именно симбионты/комменсалы обладают свойством потенцировать противоинфекционную защиту и одновременно блокировать избыточные иммунные реакции, которые могут лежать в основе аллергических, аутоиммунных заболеваний

Со времени выхода в свет этого важного консенсусного документа отмечен существенный прогресс в изучении взаимодействия микробиоты и хозяина, механизмов иммунотропного действия живых симбионтов/комменсалов, разработке методов их использования и апробации при кишечных и респираторных инфекциях, а также аллергических заболеваниях. Во-первых, уточнена информация об этапах микробной колонизации разных биотопов человека, количественном и качественном составе кишечной микробиоты и значении ее расстройств при заболеваниях человека. В значительной степени это связано с метагеномными исследованиями микробиома человека в рамках широкомасштабных международных программ [11]. Во-вторых, модернизированы представления о механизмах взаимодействия бактерий с иммунной системой хозяина в контексте их влияния на баланс Th1/Th2/Th17/Treg-субпопуляций лимфоцитов [12]. В-третьих, выявлены новые лиганд-рецепторные системы, обеспечивающие противоинфекционный ответ и иммунную толерантность макроорганизма [13]. В-четвертых, пересмотрена роль преобладающего мукозального иммуноглобулина – секреторного IgA как фактора, поддерживающего колонизацию слизистых симбионтами [14]. Важно то, что полученные в последние годы данные лишь укрепляют уверенность в целесообразности использования пробиотиков для коррекции иммунных расстройств.

Основываясь на положении о том, что повреждение организма может быть следствием как недостаточности иммунного ответа, так и его избыточности, эксперты Комитета в том же знаковом консенсусном документе сформулировали основную цель иммуномодуляции. Суть этой цели – сдвиг иммунного ответа в благоприятный по выраженности диапазон, в котором интенсивность иммунных реакций на возбудителей инфекции и другие дестабилизирующие факторы предотвращает патогенное действие последних, но при этом не ведет к эндогенному повреждению тканей и органов макроорганизма [9]. Перспективной группой иммуностимуляторов для достижения обеих составляющих указанной цели представляются средства бактериального происхождения, и в первую очередь иммунотропные пробиотики. Именно симбионты/комменсалы обладают свойством потенцировать противоинфекционную защиту и одновременно блокировать избыточные иммунные реакции, которые могут лежать в основе аллергических, аутоиммунных заболеваний.

Борьба полезных микробов с патогенами абсолютно понятна и объяснима с точки зрения эволюционной целесообразности защиты своего хозяина – удобной экологической ниши и кормильца – от внешних инфекционных угроз. То, что симбионты/комменсалы обеспечивают сигналы толерантности, предотвращающие аллергические и аутоиммунные заболеваний, тоже не удивляет. Для того чтобы макроорганизм был пристанищем для огромного числа микроскопических сотрапезников, необходима терпимость хозяина и толерантность его иммунной системы по отношению к полезным микробам. В ходе длительной совместной эволюции симбионты/комменсалы приобрели способность посылать хозяину сигналы толерантности, препятствующие их отторжению, а макроорганизмы в свою очередь сформировали рецепторы для этих сигналов. Это в конечном итоге привело к тому, что индигенная микробиота не только обеспечивает свое обилие в ЖКТ и некоторых других биотопах, но и блокирует другие избыточные иммунные реакции, не связанные с отторжением комменсалов.

LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG (LGG) КАК ЛИДЕР ПО ИЗУЧЕННОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И ДОКАЗАТЕЛЬСТВАМ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Lactobacillus rhamnosus GG является одним из наиболее изученных и апробированных пробиотических штаммов. Аббревиатура LGG® происходит от родовой принадлежности штамма – ***L****actobacillus* (L) – и фамилий исследователей, впервые выделивших и охарактеризовавших его, – Sherwood **G**orbach (G) и Barry **G**oldin (G), которые в 1983 г. селекционировали этот штамм среди других бактерий из образцов фекалий здорового человека на основании нескольких критериев: высокая адгезия *in vitro*, высокая устойчивость к кислой среде желудка и высокая противомикробная активность против сальмонелл и других кишечных патогенов [15].

Чуть позже была доказана способность LGG при введении извне стойко персистировать в ЖКТ человека-потребителя [16], а затем волна научных работ и широкое практическое внедрение достаточно быстро вывели этот штамм в лидеры по изученности биологических свойств и доказательствам клинической эффектности/безопасности, в первую очередь в педиатрической практике. С момента открытия LGG к концу мая 2017 г. вышло более 800 научных статей, индексированных PUBMED, по результатам изучения биологических особенностей, а также

лечебной и профилактической активности этого штамма, а всего эта авторитетная база качественной медико-биологической литературы в ответ на запрос «*Lactobacillus GG*» выдает почти 2,5 тыс. источников. В этом массиве научных работ много двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, отвечавших критериям включения в систематические обзоры и метаанализы, выполненные авторитетными научными группами, в том числе в рамках Кокрейновского сотрудничества. Эти систематические обзоры и метаанализы подтверждают действенность и безопасность LGG, поднимая методы клинического применения этого штамма на вершину доказательной медицины.

Сегодня не вызывает сомнений способность LGG предотвращать и облегчать течение различных видов диареи, в том числе ассоциированных с ротавирусами и *Clostridium difficile*, накапливаются доказательства эффективности этого штамма в профилактике атопического дерматита, респираторных инфекций, а также способности потенцировать действие вакцин.

Несмотря на то что LGG активно подавляет рост кишечных патогенов, в отношении других симбионтов/комменсалов этот штамм демонстрирует пацифизм, не конкурируя с ними и не вытесняя другие лактобациллы. Более того, LGG положительно влияет на адгезию бифидобактерий [17].

ОСНОВНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ LGG

Одним из ключевых требований, предъявляемых сегодня к иммунотропным средствам, являются раскрытые молекулярные механизмы действия. В этом отношении LGG имеет преимущества в отношении не только большинства пробиотических штаммов, но и многих других внедренных в клиническую практику иммуномодуляторов. Прогресс в раскрытии молекулярных механизмов действия LGG предопределен детальной изученностью структурных особенностей и нуклеотидной последовательности генома этого штамма, а также доступностью многочисленных мутантных штаммов с нокаутными, т. е. неработающими, генами, которые позволяют выявить функцию белков-продуктов этих генов [18].

Одними из важнейших эффекторных молекул в реализации иммуномодулирующего действия LGG считаются липотейхоевые кислоты (ЛТК) их клеточной стенки. Известно, что ЛТК распознаются паттерн-распознающим гетеродимером TLR2-TLR6 [19] с участием корецепторов CD14 и CD36 [20]. Структура ЛТК у LGG детально охарактеризована; установлены субъединицы, отвечающие за взаимодействие с рецепторами врожденного иммунитета [21]. Мутантные штаммы LGG, у которых ЛТК лишена остатков D-аланина и изменена структура якорного гликолипида, не только хуже взаимодействовали с TLR2-6 *in vitro*, но и теряли иммуномодулирующую активность *in vivo* [22].

Большую роль в пробиотических эффектах LGG играют структурные особенности их фимбрий. Последние обеспечивают высокую способность этого штамма к адгезии к слизистой оболочке ЖКТ и образованию биопленок. Установлены конкретные молекулы фимбрий, отвечающие за адгезию (SpaC [23] и MBF [24]) и образование биопленок (MabA [25]). Фимбрии представляют большой интерес и с позиций их вклада в иммуномодулирующее действие LGG. Доказано, что таксономически близкие к LGG коммерческие пробиотические штаммы *L. rhamnosus* и *L. casei*, лишенные фимбрий, взаимодействуют с рецепторами врожденного иммунитета TLR2 и модулируют выработку про- и противовоспалительных цитокинов (фактора некроза опухолей (ФНО), интерлейкина-6/ИЛ-6/, ИЛ-10 и ИЛ-12) значительно слабее, чем LGG [26]. Это говорит о том, что фимбрии не только обеспечивают более плотный контакт бактерий с эпителиальными и другими клетками слизистой оболочки (что само по себе увеличивает иммуномодулирующий потенциал LGG), но и содержат молекулы – эффекторы иммунокорригирующих сигналов [27].

Еще одной группой структурных компонентов LGG, высвобождающихся при деградации бактериальной клетки и обладающих иммуномодулирующим действием, являются неметилированные CpG-олигонуклеотиды. Они являются агонистами эндосомальных рецепторов TLR9 и стимулируют клеточный иммунный ответ, зависимый от Т-хелперов 1-го типа (Th1). Поляризация дифференцировки наивных Т-лимфоцитов в направлении Th1 имеет большое значение для защиты от вирусов и опухолевых клеток, а также в предотвращении Th2- и IgE-ассоциированных аллергических реакций [28]. Любопытно, что через TLR9 могут передаваться не только иммуностимулирующие сигналы, но и толерогенные импульсы. В значительной степени это связано с клеточной локализацией входных ворот для CpG-олигонуклеотидов: их базолатеральное проникновение в кишечные эпителиоциты активирует NF-κB по TLR9-зависимому пути, тогда как стимуляция TLR9 в апикальных доменах клетки, наоборот, предотвращает активацию NF-κB и выработку провоспалительных Th1-цитокинов [29].

Систематические обзоры и метаанализы подтверждают действенность и безопасность LGG, поднимая методы клинического применения этого штамма на вершину доказательной медицины

Не только структурные компоненты, но и продукты LGG, в частности секретируемые белки, обладают биологической активностью и определяют пробиотическое действие лактобацилл. Установлено, что два белка, выделенных из надосадочной жидкости культур LGG, – Msp1/p75 и Msp2/p40 блокируют апоптоз эпителиоцитов кишечника [30, 31], которые являются важнейшим компонентом врожденной иммунной защиты. Каждый из этих белков активирует сигнальный пептид Akt, ингибирует индуцированный цитокинами апоптоз клеток кишечного эпителия и уменьшает их ФНО-индуцированное повреждение, стимулирует клеточный рост в культурах колоно-

цитов человека и мыши, а также в эксплантатах толстой кишки мыши [32]. Кроме того, они защищают эпителиальный барьер кишечника от повреждающего действия перекиси водорода [33]. Молекулярные механизмы протективных эффектов этих белков в значительной степени обусловлены фосфорилированием рецепторов эпидермального фактора роста (ЭФР) и стимуляцией каталитической активности металлопротеиназы ADAM-17, которая высвобождает связанный с гепарином ЭФР в эпителиоцитах [34]. Обсуждается и опосредованная иммуномодулирующая активность Msp1/p75 и Msp2/p40, которая связана с тем, что под влиянием гидролазной активности этих молекул из бактериального пептидокликана высвобождаются его биологически активные субъединицы – мурамилпептиды [18]. Последние являются агонистами цитозольных рецепторов NOD2, дефект проведения сигналов через которые играет ключевую роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника.

В контексте прямой защиты организма хозяина от патогенов следует упомянуть молочную кислоту и антимикробные пептиды (АМП), секретируемые LGG. Доказана способность LGG подавлять рост *Salmonella enterica*, *Shigella sonei* и представителей родов *Pseudomonas*, *Staphylococcus* и *Streptococcus in vitro*. Молочная кислота рассматривается как основной противомикробный фактор лактобацилл. Вместе с тем молочная кислота, проникая в наружную мембрану грамотрицательных микроорганизмов, может способствовать антибактериальному действию других соединений, таких как органические кислоты или бактериоцины [18]. Недавно установлено, что антимикробное действие LGG зависит не только от концентрации молочной кислоты [35]. В культуральной среде LGG идентифицирован целый ряд термостабильных пептидов с антибактериальной активностью против энтеропатогенного штамма *E. coli*, *Salmonella typhi* и *Staphylococcus aureus* [36].

Вероятно, в антагонизме LGG по отношению к патогенам определенную роль играют и механизмы, объединенные англоязычным термином «quorum sensing» и обозначающие координированное коллективное поведение популяций микроорганизмов с целью оптимальной адаптации и взаимодействия/конкуренции с другими микробами в условиях конкретной экологической ниши [37].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ LGG, СВЯЗАННАЯ С ИММУНОТРОПНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Потребление продуктов и препаратов, содержащих LGG, рассматривается многими специалистами как метод предотвращения аллергических заболеваний, в первую очередь атопического дерматита. Однако данные разных исследовательских коллективов в этом отношении противоречивы. M. Kalliomäki и соавт. в серии публикаций [28–40] показали, что сочетание приема LGG (10^{10} КОЕ в день) в период беременности (2–4 недели) и последующего потребления этого пробиотика неврожденными в течение 6 месяцев в семьях с отягощенным аллергологическим анамнезом значительно снижало риск атопического дерматита в раннем возрасте. Результаты другой работы были менее обнадеживающими [41]. Вероятнее всего, ближе к истине авторы, продемонстрировавшие эффективность LGG у детей в профилактике атопического дерматита, связанного с IgE-зависимой гиперреактивностью, но не вариантов экземы, обусловленных другими патогенетическими механизмами [42, 43], что говорит о необходимости персонализации назначения пробиотиков с противоаллергическими целями. Определенный оптимизм вызывают результаты изучения применения LGG у младенцев с аллергией на коровье молоко, что может быть связано как с Th1-поляризацией иммунного ответа [43], так и со снижением экспрессии рецепторов комплемента CR1 и CR3 [44].

Несмотря на то что LGG активно подавляет рост кишечных патогенов, в отношении других симбионтов/комменсалов этот штамм демонстрирует пацифизм, не конкурируя с ними и не вытесняя другие лактобациллы. Более того, LGG положительно влияет на адгезию бифидобактерий

Лечебное действие LGG при разных формах острой диареи было предметом недавнего детального обсуждения в обзоре Д.В. Усенко [45] и в целом не вызывает дискуссии. Подчеркнем только то, что положительные данные большого числа контролируемых исследований антидиарейного действия LGG подтверждены в серии метаанализов [46, 47]. Критериям включения в последний из них отвечали 15 рандомизированных клинических испытаний с 2 963 участниками. В рамках этого метаанализа было показано, что прием LGG сокращает длительность острой диареи по сравнению с плацебо или отсутствием лечения более чем на сутки [47]. LGG рассматривается как полезная опция в лечении острого гастроэнтерита у детей в консенсусных документах Рабочей группы по пробиотикам и пребиотикам Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) [48], Национального центра здоровья женщин и детей (Великобритания) [49], Всемирной организации гастроэнтерологов [50] и некоторых других клинических руководствах авторитетных организаций.

Целесообразность применения LGG в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи подтверждена в целом ряде метаанализов и систематическом обзоров, в том числе выполненных в рамках Кокрейновского сотрудничества [51, 52]. Авторы этих обзоров, несмотря на традиционную сдержанность выводов, отмечают, что среди множества пробиотиков только LGG и *Saccharomyces boulardii* обладают несомненной способностью предотвращать антибиотик-ассоциированную диарею у детей. Кроме того, подчеркивается безопасность этих пробиотиков при использовании в профилактике диареи, вызванной экспансией *Clostridium difficile* после или во время приема антибактериальных препаратов. Эксперты Всемирной организации гастроэнтерологов считают LGG,

а также *S. boulardii* и *L. casei DN-114001* действенными средствами предотвращения этой формы диареи [50].

Эффективность пробиотиков в профилактике и комплексном лечении респираторных инфекций у детей была выявлена в серии независимых контролируемых исследований. В недавнем метаанализе Y. Wang и соавторы подтвердили данные этих работ [53]. Критериям включения в этот метаанализ соответствовали 23 исследования с участием 6 269 детей. Все отобранные исследования были двойными слепыми, рандомизированными, плацебо-контролируемыми. Большинство исследований были проведены в Европе, в том числе Франции, Украине, Финляндии, Хорватии, Норвегии, Швеции и Испании. В каждой включенной работе исследовали эффективность одного пробиотического штамма, а именно LGG (ATCC 53103), *L. rhamnosus HN001*, *B. animalis subsp. Lactis BB-12* и *L. fermentum CECT5716*, или смеси нескольких пробиотических штаммов. Четыре из указанных работ были посвящены изучению лечебной эффектности пробиотиков при остром среднем отите. В настоящем обзоре следует отметить, что в 7 из 23 оригинальных исследований изучалась эффектность LGG (ATCC 53103). В 17 плацебо-контролируемых испытаниях, включенных в метаанализ, в которых участвовало 4 513 детей, доказано сокращение в среднем на 11% числа пациентов, имеющих по крайней мере 1 респираторную инфекцию в период исследования. В девяти исследованиях с участием 2 817 детей показана тенденция к сокращению средней длительности эпизода респираторной инфекции на 0,6 суток. В шести клинических испытаниях, в которых участвовало 2 067 детей, показано уменьшение общего числа дней респираторных инфекций на одного ребенка (-0,16 суток). В восьми исследованиях, включенных в этот метаанализ, с участием 1 499 детей, показано сокращение общего числа дней отсутствия в школе или детском саду на одного участника исследований (-0,94 суток) [53].

LGG рассматривается как полезная опция в лечении острого гастроэнтерита у детей в консенсусных документах Рабочей группы по пробиотикам и пребиотикам Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN)

Еще не в полной мере раскрыт потенциал применения LGG в качестве адъюванта вакцин. Однако исследования в этом плане продолжаются. Дополнение LGG в дозе 5×10^{10} КОЕ в качестве адъюванта к пероральной ротавирусной вакцине существенно повышало эффективность иммунизации [54]. Ежедневный прием LGG по 10^{10} КОЕ в течение 1 недели до вакцинации против полиомиелита и 4 недель после нее в четыре раза увеличивал титр IgA, нейтрализующих полиовирус [55]. 28-дневный курс приема LGG по 10^{10} КОЕ сразу после противогриппозной вакцинации повышал уровень защиты от этой социально значимой инфекции [56].

БЕЗОПАСНОСТЬ LGG

Детальная характеристика структурных и генетических особенностей, раскрытые механизмы биологических эффектов и масштаб практического применения LGG обеспечивают этому штамму очень хорошую репутацию в плане безопасности. LGG потребляется более чем в 40 странах по всему миру. При этом в период стремительного увеличения масштабов потребления LGG в Финляндии и Швеции частота лактобациллемии оставалась не прежнем уровне [57, 58]. Безопасность LGG подтверждена в широком спектре клинических испытаний, в том числе в потенциальных группах риска. Этот штамм без явных нежелательных явлений потребляли новорожденные с низкой массой тела [59], беременные женщины [60] и ВИЧ-инфицированные пациенты [70].

С учетом того, что некоторые штаммы рода *Lactobacillus* все же иногда выявляются в системном кровотоке человека, вызывают интерес данные одной из недавних работ, выполненной на базе больницы Хельсинкского университета. Изучены геномные и иммунологические свойства 16 клинических изолятов *L. rhamnosus* из крови и проведено их сравнение с LGG. Сопоставление геномов клинических изолятов *L. rhamnosus* показало, что они явно отличаются от LGG. Все штаммы *L. rhamnosus* активировали комплемент в сыворотке крови, и ни один из них не связывал регуляторы комплемента. Четыре из 16 клинических изолятов крови индуцировали агрегацию тромбоцитов и/или образовывали биопленку в большей степени, чем LGG. Эти данные свидетельствуют о том, что клинические изоляты *L. rhamnosus* из крови проявляют значительную гетерогенность, но при этом принципиально отличаются от LGG на геномном уровне [62].

НОРМОБАКТ L

В России LGG представлен в нескольких препаратах и продуктах, в некоторых из них – в сочетании с другими пробиотическими штаммами. Эффективная комбинация LGG (4×10^9) и фруктоолигосахаридов (800 мг) содержится в синбиотике Нормобакт L (Polpharma, Польша), разрешенном к применению у взрослых и детей в возрасте от одного месяца. Форма порошок-саше делает прием Нормобакта L младенцами и детьми раннего возраста удобным, а особенности производства лиофилизата LGG обеспечивают высокую жизнеспособность этого штамма при длительном хранении вне холодильника.

Иммунотропные эффекты пробиотиков зависят от исходного состояния как кишечной микробиоты, варьирующей в зависимости от региональных особенностей питания и образа жизни, так и рецепторного аппарата (TLR, NOD и др.) потребителей, имеющего некоторые этнические особенности. В этом отношении важно, что эффективность и безопасность Нормобакта L была подтверждена в российских условиях. Так, в работе Е.А. Гореловой и соавт. оценено влияние этого синбиотика на клинические и микробиологические исходы ротавирусной инфекции у детей с атопическим дерматитом, а также течение

аллергического воспаления в коже у лиц, перенесших эту кишечную инфекцию. В исследование были включены 106 больных ротавирусной инфекцией детей с сопутствующим атопическим дерматитом в возрасте от 1 до 17 лет, находившихся на стационарном лечении. Из них 53 пациента получали стандартную терапию, а 53, кроме того, – Нормобакт L в течение трех месяцев. Общая продолжительность наблюдения за участниками исследования составляла шесть месяцев. На фоне стандартной терапии достаточно часто наблюдали волнообразное (24,6% случаев) и затяжное (13,4%) течение ротавирусной инфекции. К моменту выписки из стационара у 64,2% детей сохранялся неустойчивый стул, а у 77,9% – выраженные микроэкологические нарушения. В период поздней реконвалесценции в 31,1% случаев наблюдались постинфекционные гастроинтестинальные функциональные нарушения. Обострение атопического дерматита в остром периоде кишечной инфекции отмечено у 34,1% больных, в последующие 6 месяцев – у 83,1%.

Еще не в полной мере раскрыт потенциал применения LGG в качестве адъюванта вакцин. Однако исследования в этом плане продолжаются. Дополнение LGG в дозе 5 × 10^{10} КОЕ в качестве адъюванта к пероральной ротавирусной вакцине существенно повышало эффективность иммунизации

Включение Нормобакта L в стандартную терапию способствовало сокращению частоты случаев затяжного (до 7,5%) и волнообразного (до 9,4%) течения ротавирусной инфекции и увеличивало долю реконвалесцентов без дисбиотических расстройств. Кроме того, прием синбиотика снижал вдвое риск обострений атопического дерматита в период наблюдения и приводил к стабилизации и регрессу кожных проявлений аллергии через 3 месяца у большинства участников исследования. Это исследование подтвердило эффективность Нормобакта L не только в лечении ротавирусной инфекции, коррекции поствирусных нарушений микробиоты и функциональных расстройств кишечника, но и в предотвращении прогрессирования и обострений сопутствующего атопического дерматита [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, целесообразность использования живых симбионтов/комменсалов для модуляции иммунных реакций человека не вызывает сомнений. Обращение многих разработчиков пробиотичеких продуктов и препаратов к лактобациллам вполне оправданно в силу неуклонно расширяющейся базы доказательств их безопасности и полезного иммунокорригирующего влияния на здоровье человека. Раскрытые механизмы молекулярного действия, детальная структурная и генетическая характеристика, данные рандомизированных исследований и метаанализов, а также огромный опыт эффективного практического использования LGG делают этот штамм средством выбора для профилактики и снижения тяжести целого ряда заболеваний человека, опосредованных или сопровождающихся иммунным дисбалансом и/или дисбиозом. С учетом приведенных в настоящем обзоре фактов вполне логичным представляется то, что LGG применяют для укрепления здоровья детей и взрослых в десятках стран мира.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калюжин О.В. Безопасность и физиологичность действия пробиотиков как средств иммунокоррекции. *Российский аллергологический журнал*, 2013, 3: 45-56.
2. Калюжин О.В. Возможности использования пробиотиков для укрепления противоинфекционной защиты в свете иммуногомеостатической роли микробиоты. *Эффективная фармакотерапия*, 2013, 27-2: 12-25.
3. Калюжин О.В. Пробиотики как современные средства укрепления противоинфекционной защиты: миф или реальность? *РМЖ*, 2012, 28: 1395-1401.
4. Калюжин О.В., Афанасьев С.С., Быков А.С. Пероральные пробиотики как стимуляторы противоинфекционного иммунного ответа в респираторном тракте. *Терапевтический архив*, 2016, 88(5): 118-124.
5. Wells JM. Immunomodulatory mechanisms of lactobacilli. *Microb Cell Fact*, 2011, 10(Suppl 1): S17. doi: 10.1186/1475-2859-10-S1-S17.
6. Corr SC, Hill C, Gahan CG. Understanding the mechanisms by which probiotics inhibit gastrointestinal pathogens. *Adv Food Nutr Res*, 2009, 56: 1-15.
7. Rao RK, Samak G. Protection and Restitution of Gut Barrier by Probiotics: Nutritional and Clinical Implications. *Current nutrition and food science*, 2013, 9(2): 99-107.
8. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, Sienra-Monge JJ. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 4: CD004974.
9. Treating infectious diseases in a microbial world: Report of two workshops on novel antimicrobial therapeutics. Washington: National Academies Press, 2006.
10. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотерапия инфекционных болезней: проблемы и перспективы. *Терапевтический архив,* 2013, 85(11): 100-108.
11. Qin J, Li R, Raes J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature,* 2010, 464(7285): 59-65. doi: 10.1038/nature08821.
12. Smith PM, Garrett WS. The gut microbiota and mucosal T cells. Front Microbiol, 2011, 2: 111. doi: 10.3389/fmicb.2011.00111
13. Taverniti V, Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutr*, 2011, 6(3): 261-274. doi: 10.1007/s12263-011-0218-x.
14. Cong Y, Feng T, Fujihashi K et al. A dominant, coordinated T regulatory cell-IgA response to the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(46): 19256-19261. doi: 10.1073/pnas.0812681106.
15. Doron S, Snydman DR, Gorbach SL. Lactobacillus GG: Bacteriology and clinical applications. Gastroenterology Clinics of North America, 2005, 34: 483-498. doi: 10.1016/j.gtc.2005.05.011.
16. Goldin BR, Gorbach SL, Saxelin M, Barakat S, Gualtieri L, Salminen S. Survival of Lactobacillus species (strain GG) in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci*, 1992, 37(1): 121-128.
17. Collado MC, Grzeskowiak L, Salminen S. Probiotic strains and their combination inhibit in vitro adhesion of pathogens to pig intestinal mucosa. *Curr. Microbiol*., 2007, 55: 260-265.
18. Segers ME, Lebeer S. Towards a better understanding of Lactobacillus rhamnosus GG - host interactions. *Microbial Cell Factories*, 2014, 13(Suppl 1): S7. doi: 10.1186/1475-2859-13-S1-S7.
19. Kang JY, Nan X, Jin MS et al. Recognition of lipopeptide patterns by Toll-like receptor 2-Toll-like receptor 6 heterodimer. *Immunity*,

2009, 31: 873-884. doi: 10.1016/j.immuni.2009.09.018.
20. Nilsen NJ, Deininger S, Nonstad U et al. Cellular trafficking of lipoteichoic acid and Toll-like receptor 2 in relation to signaling; role of CD14 and CD36. *Journal of Leukocyte Biology*, 2008, 84(1): 280-291. doi:10.1189/jlb.0907656.
21. Claes IJ, Segers ME, Verhoeven TL et al. Lipoteichoic acid is an important microbe-associated molecular pattern of Lactobacillus rhamnosus GG. *Microb Cell Fact*, 2012, 11: 161. doi: 10.1186/1475-2859-11-161.
22. Claes IJJ, Lebeer S, Shen C et al. Impact of lipoteichoic acid modification on the performance of the probiotic Lactobacillus rhamnosus GG in experimental colitis. *Clinical and Experimental Immunology*, 2010, 162(2): 306-314. doi:10.1111/j.1365-2249.2010.04228.x.
23. Reunanen J, von Ossowski I, Hendrickx APA, Palva A, de Vos WM. Characterization of the SpaCBA Pilus Fibers in the Probiotic Lactobacillus rhamnosus GG. *Applied and Environmental Microbiology*, 2012, 78(7): 2337-2344. doi: 10.1128/AEM.07047-11.
24. Von Ossowski I, Satokari R, Reunanen J et al. Functional characterization of a mucus-specific LPXTG surface adhesin from probiotic Lactobacillus rhamnosus GG. *Appl Environ Microbiol*, 2011, 77: 4465-4472. doi: 10.1128/AEM.02497-10.
25. Velez MP, Petrova MI, Lebeer S et al. Characterization of MabA, a modulator of Lactobacillus rhamnosus GG adhesion and biofilm formation. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2010, 59: 386-398.
26. Von Ossowski I, Pietilä TE, Rintahaka J et al. Using Recombinant Lactococci as an Approach to Dissect the Immunomodulating Capacity of Surface Piliation in Probiotic Lactobacillus rhamnosus GG. Foligne B, ed. *PLoS ONE*, 2013, 8(5): e64416. doi:10.1371/journal.pone.0064416.
27. Lebeer S, Claes I, Tytgat HLP et al. Functional Analysis of Lactobacillus rhamnosus GG Pili in Relation to Adhesion and Immunomodulatory Interactions with Intestinal Epithelial Cells. *Applied and Environmental Microbiology*, 2012, 78(1): 185-193. doi:10.1128/AEM.06192-11.
28. Ghadimi D, Folster-Holst R, de Vrese M, Winkler P, Heller KJ, Schrezenmeir J. Effects of probiotic bacteria and their genomic DNA on TH1/TH2-cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of healthy and allergic subjects. *Immunobiology*, 2008, 213: 677-692. doi: 10.1016/j.imbio.2008.02.001.
29. Lee J, Mo JH, Katakura K, Alkalay I et al. Maintenance of colonic homeostasis by distinctive apical TLR9 signalling in intestinal epithelial cells. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(12): 1327-1336.
30. Yan F, Polk DB. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem*, 2002, 277: 50959-50965. doi: 10.1074/jbc.M207050200.
31. Claes IJ, Schoofs G, Regulski K et al. Genetic and Biochemical Characterization of the Cell Wall Hydrolase Activity of the Major Secreted Protein of Lactobacillus rhamnosus GG. *PLoS One*, 2012, 7: e31588. doi: 10.1371/journal.pone.0031588.
32. Yan F, Cao H, Cover TL, Whitehead R, Washington MK, Polk DB. Soluble Proteins Produced by Probiotic Bacteria Regulate Intestinal Epithelial Cell Survival and Growth. *Gastroenterology*, 2007, 132: 562-575. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.022.
33. Seth A, Yan F, Polk DB, Rao RK. Probiotics ameliorate the hydrogen peroxide- induced epithelial barrier disruption by a PKC- and MAP kinase-dependent mechanism. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2008, 294: G1060-G1069. doi: 10.1152/ajpgi.00202.2007.
34. Yan F, Liu L, Dempsey PJ, Tsai YH et al. A Lactobacillus rhamnosus GG-derived soluble protein, p40, stimulates ligand release from intestinal epithelial cells to transactivate epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem*, 2013, 288: 30742-30751. doi: 10.1074/jbc.M113.492397.
35. Marianelli C, Cifani N, Pasquali P. Evaluation of antimicrobial activity of probiotic bacteria against Salmonella enterica subsp. enterica serovar typhimurium 1344 in a common medium under different environmental conditions. *Res Microbiol*, 2010, 161: 673-680. doi: 10.1016/j.resmic.2010.06.007.
36. Lu R, Fasano S, Madayiputhiya N, Morin NP, Nataro J, Fasano A. Isolation, identification, and characterization of small bioactive peptides from Lactobacillus GG conditional media that exert both anti-Gram-negative and Gram-positive bactericidal activity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009, 49: 23-30. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181924d1e.
37. De Keersmaecker SC1, Sonck K, Vanderleyden J. Let LuxS speak up in AI-2 signaling. *Trends Microbiol*, 2006, 14(3): 114-119. doi: 10.1016/j.tim.2006.01.003.
38. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo- controlled trial. J Allergy Clin Immunol, 2007, 119: 1019-1021. doi: 10.1016/j.jaci.2006.12.608.
39. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003, 361: 1869-1871. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13490-3.
40. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2001, 357: 1076-1079. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04259-8.
41. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of Lactobacillus GG supplementation. *Pediatrics*, 2008, 121: e850-856. doi: 10.1542/peds.2007-1492.
42. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy*, 2005, 60: 494-500. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00514.x.
43. Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R et al. Lactobacillus GG effect in increasing IFN-gamma production in infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114: 131-136. doi: 10.1016/j.jaci.2004.03.036.
44. Pelto L, Isolauri E, Lilius EM, Nuutila J, Salminen S. Probiotic bacteria down- regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects. *Clin Exp Allergy*, 1998, 28: 1474-1479. doi: 10.1046/j.1365-2222.1998.00449.x.
45. Усенко Д.В. Влияние антибиотиков и пробиотиков на микробиом желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет*, 2016, 16: 52-56.
46. Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(8): 871-881.
47. Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute gastroenteritis in children – updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(5): 467-476. doi: 10.1111/apt.12403.
48. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 58(4): 531-539. doi: 10.1097/MPG.0000000000000320.
49. Diarrhoea and Vomiting Caused by Gastroenteritis: Diagnosis, Assessment and Management in Children Younger than 5 Years. NICE Clinical Guidelines, No. 84. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: RCOG Press, 2009.
50. Guarner F, Khan AG, Garisch J et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46(6): 468-481. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182549092.
51. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 11: CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub3.
52. Goldenberg JZ1, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 12: CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub4.
53. Wang Y, Li X, Ge T et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. S. Daoud. S, ed. *Medicine*, 2016, 95(31): e4509. doi: 10.1097/MD.0000000000004509.
54. Isolauri E, Joensuu J, Suomalainen H, Luomala M, Vesikari T. Improved immunogenicity of oral D × RRV reassortant rotavirus vaccine by Lactobacillus casei GG. *Vaccine*, 1995, 13: 310-312. doi: 10.1016/0264-410X(95)93319-5.
55. de Vrese M, Rautenberg P, Laue C, Koopmans M, Herremans T, Schrezenmeir J. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. *European Journal of Nutrition*, 2005, 44: 406-413. doi: 10.1007/s00394-004-0541-8.
56. Davidson LE, Fiorino AM, Snydman DR, Hibberd PL. Lactobacillus GG as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy adults: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr*, 2011, 65: 501-507. doi: 10.1038/ejcn.2010.289.
57. Ouwehand AC, Saxelin M, Salminen S. Phenotypic differences between commercial Lactobacillus rhamnosus GG and L. rhamnosus strains recovered from blood. *Clin Infect Dis*, 2004, 39: 1858-1860. doi: 10.1086/425741.
58. Sullivan A, Nord CE. Probiotic lactobacilli and bacteraemia in Stockholm. *Scand J Infect Dis*, 2006, 38: 327-331. doi: 10.1080/00365540500449826.
59. Luoto R, Isolauri E, Lehtonen L. Safety of Lactobacillus GG probiotic in infants with very low birth weight: twelve years of experience. *Clin Infect Dis*, 2010, 50: 1327-1328. doi: 10.1086/651694.
60. Boyle RJ, Mah LJ, Chen A, Kivivuori S, Robins-Browne RM, Tang ML. Effects of Lactobacillus GG treatment during pregnancy on the development of fetal antigen-specific immune responses. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38: 1882-1890. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03100.x.
61. Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H et al. The efficacy and safety of probiotic Lactobacillus rhamnosus GG on prolonged, noninfectious diarrhea in HIV Patients on antiretroviral therapy: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *HIV Clin Trials*, 2004, 5: 183-191. doi: 10.1310/6F83-N39Q-9PPP-LMVV.
62. Nissilä E, Douillard FP, Ritari J et al. Genotypic and phenotypic diversity of Lactobacillus rhamnosus clinical isolates, their comparison with strain GG and their recognition by complement system. *PLoS ONE*, 2017, 12(5): e0176739. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176739.
63. Горелова Е.А., Олисова О.Ю., Усенко Д.В. Исходы и пути оптимизации лечения ротавирусной инфекции у детей с атопическим дерматитом. *Инфекционные болезни*, 2016, 14(1): 80-85. doi: 10.20953/1729-9225-2016-1-80-85.