

А.В. ГОРЕЛОВ^{1,3}, Е.В. КАННЕР¹, М.Л. МАКСИМОВ², А.С. ЕРМОЛАЕВА³, А.А. ВОЗНЕСЕНСКАЯ³, К.Н. ДАДАШЕВА⁴¹ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва² Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России³ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)⁴ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

ЛАКТОБАЦИЛЛУС РНАМНОСУС GG:

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

В настоящем обзоре представлена информация о составе и функциях микробиоты кишечника, ее роли в формировании иммунитета. В настоящее время достаточно широко распространено профилактическое и терапевтическое применение пробиотиков при самых разных патологических состояниях, однако доказанной эффективностью они обладают лишь при некоторых заболеваниях. В данном обзоре приведены сведения об эффективности использования в педиатрической практике пробиотического микроорганизма *L. rhamnosus* GG как одного из наиболее изученных и апробированных штаммов. Суммированы имеющиеся на сегодняшний день доказательные данные относительно эффективности его использования для лечения острой диареи, профилактики антибиотик-ассоциированной диареи и нозокомиальных инфекций, определено место *L. rhamnosus* GG в профилактике инфекций дыхательных путей и ЖКТ у детей, рассмотрено лечебное и профилактическое использование при аллергических заболеваниях и других нозологических формах. Особо отмечено влияние *L. rhamnosus* GG на функционирование иммунной системы. Обнадеживающими являются результаты испытаний этого штамма как адъюванта вакцин. В обзоре описаны молекулярные механизмы действия *L. rhamnosus* GG, обеспечивающие иммуномодулирующее действие данного штамма. 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.

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

A.V. GORELOV^{1,3}, E.V. KANNER¹, M.L. MAXIMOV², A.S. ERMOLAEVA³, A.A. VOZNESENSKAYA³, K.N. DADASHEVA⁴¹ Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, Moscow² Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia³ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)⁴ Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, State Budget Health Institution, Moscow Region

ЛАКТОБАЦИЛЛУС РНАМНОСУС GG: CLINICAL ASPECTS OF THE USE FROM THE PERSPECTIVE OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

This review provides information on the composition and functions of the intestinal microbiota, its role in the immune development. At present, prophylactic and therapeutic uses of probiotics are widely common for a variety of pathological conditions, however they have proven efficacy only in certain diseases. This review provides information on the efficacy of the use of probiotic microorganism *L. rhamnosus* GG in the paediatric practice as one of the most studied and tested strains. It summarizes the currently available evidence on the efficacy of its use for the treatment of acute diarrhea, the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and nosocomial infections, defined the role of *L. rhamnosus* GG in the prevention of respiratory tract infections and gastrointestinal infections in children, considered its therapeutic and preventive use in allergic diseases and other nosological forms. Special attention was paid to the effect of *L. rhamnosus* GG on the immune system functioning. The results of this strain test as adjuvant vaccines are also encouraging. The review describes the molecular mechanisms of action of *L. rhamnosus* GG, which provide immunomodulating effect of this strain. In addition, it presents data on the clinical efficacy of Normobact L synbiotic comprising a combination of LGG (4×10^9) and fructooligosaccharides (800 mg), which is approved for use in children in Russia.

Keywords: probiotics, *Lactobacillus rhamnosus* GG, immune response, immunomodulation, diarrhea, atopic dermatitis, adjuvants, respiratory infections, Normobact L.

Микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – это универсальная саморегулирующаяся функциональная система человеческого организма, которая является одной из ведущих жизнеобеспечивающих систем. В повседневной жизни человека состав микробиоты пищеварительного тракта регулируется множеством факторов: присутствием тех или иных питательных веществ в рационе человека, строением органов и их слизистой оболочки, объемом и pH пищеварительных секретов, перистальтикой, различными анти-

микробными факторами, взаимоотношением отдельных видов микроорганизмов и т. д.

С современных научных позиций микробиотой называют совокупность бактерий, грибов, вирусов, одноклеточных и других микроорганизмов, обычно встречающихся в организме человека и других животных. Вся совокупность генетического материала микробиоты получила название микробиома. Полученные современные молекулярно-генетические данные позволяют констатировать, что в организме человека в состоянии сим-

биоза проживает от 10 трлн до 100 трлн микроорганизмов, количество которых превышает собственные человеческие клетки почти в 10 раз. Предполагают, что у человека насчитывается от 1 тыс. до 10 тыс. видов микроорганизмов, формирующих те или иные системные микробиоты, однако общая масса микроскопических форм жизни не превышает 2–3% массы тела человека. Организм человека и животного не может существовать без микробиотических систем, именно они определяют функционирование макроорганизма в целом. Поэтому нарушение состава микробиоты имеет серьезные последствия для всего организма и требует специализированного лечения – как правило, назначения пробиотических препаратов.

Важно подчеркнуть, что при использовании пробиотических микроорганизмов штамм-специфичность при профилактике или лечении пациентов с той или иной патологией, т. е. лечебно-профилактическое действие конкретного штамма доказано соответствующими рандомизированными исследованиями в нескольких медицинских центрах на пациентах определенной возрастной категории. Недопустимо искусственно переносить свойства одних штаммов бактерий на другие этого же рода или вида, ожидая аналогичного клинического эффекта. Врач обязан руководствоваться только доказанными свойствами того или иного штамма пробиотиков, представленных на фармацевтическом рынке. При использовании пробиотиков зарегистрированы единичные случаи развития системных инфекций (бактериемия, фунгемия, нозокомиальные инфекции и др.) [1], поэтому, назначая конкретный штамм, нужно руководствоваться соображениями как эффективности, так и безопасности. Качественные препараты имеют паспорт конкретного штамма от поставщика культуры для подтверждения заявленных свойств.

В педиатрической практике наиболее часто используются для поддержки здоровой микробиоты кишечника несколько пробиотических бактерий: *Bifidobacterium lactis* BB-12, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri* и *Lactobacillus acidophilus* LA-5.

На сегодняшний день наиболее изученным и апробированным пробиотическим штаммом является *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Lactobacillus rhamnosus* GG штамм ATCC53103 получен из кишечной микрофлоры человека профессорами Ш. Горбач (S. Gorbach) и Б. Голдин (B. Goldin) в 1985 г., что определило имя штамма – LGG. В патенте и более поздних публикациях S. Gorbach и B. Goldin отмечают, что данный штамм устойчив к воздействию соляной кислоты желудочного сока и желчи, поэтому после приема внутрь *L. rhamnosus* GG остается жизнеспособным при прохождении через ЖКТ, обладает высокой способностью адгезии к эпителию слизистой оболочки кишечника и продуцирует молочную кислоту [2, 3]. В настоящее время штамм *L. rhamnosus* GG входит в состав целого ряда пробиотических и кисломолочных продуктов, распространенных в странах Европы, в США и России. Эта лактобактерия используется во всем мире с 1990 г. в качестве ингредиента в пищевых продуктах и диетических добавках. За все

это время ни разу в литературе не сообщалось о появлении патологических состояний или подобных эффектов после применения, что особенно важно в педиатрической практике. LGG тестировалась в многочисленных клинических исследованиях – от недоношенных детей до лиц пожилого возраста в дозах по крайней мере до 100 млрд КОЕ/сут. По состоянию на февраль 2016 г. *Lactobacillus rhamnosus* GG описана в более чем 760 научных публикациях и тестировалась в более чем 260 мировых клинических исследованиях на людях. Безопасность LGG продемонстрирована американским статусом GRAS и европейским дипломом QPS. LGG потребляется в более чем 40 странах мира и особенно популярна в Финляндии, где годовой прием продуктов, содержащих LGG, на душу населения в 2000 г. составил 6 л [4]. Для подтверждения безопасности приема LGG продемонстрировано, что, несмотря на увеличение потребления LGG в Финляндии и Швеции, уровень лактобациллемии остается на прежнем уровне [5, 6]. Более того, использование LGG в широком спектре клинических испытаний без серьезных нежелательных явлений подтвердило ее безопасность. LGG применялась у новорожденных с низким весом [7, 8], беременных женщин [9–11], ВИЧ-инфицированных пациентов [6] и пациентов на ИВЛ [12].

Для лучшего понимания положительного влияния LGG на здоровье человека ниже приведены **основные особенности LGG**.

Пили-опосредованная способность LGG к адгезии

Выраженная способность к адгезии, зарегистрированная *in vitro*, а также *in vivo* у людей, является одной из широко изученных ключевых особенностей LGG. Это стало возможным благодаря наличию структуры пили – длинным и тонким белковым выпячиваниям поверхности клеток [13, 14]. Геномное исследование привело к идентификации кластера гена *spaCBA*, участвующего в биосинтезе специфичных пилей [14]. *SpaCBA* пили сохраняются у LGG при воздействии различных стрессовых факторов, таких как соли желчных кислот и низкий уровень pH [15]. Благодаря адгезивным свойствам LGG обнаруживается в фекалиях у взрослых не менее чем через 1 нед. после перорального приема [14, 16]. Следует отметить, что колонизационная способность LGG, по-видимому, значительно выше у новорожденных [17], что связано с пониженной резистентностью к колонизации менее развитой микрофлоры младенцев и, вероятно, является общей чертой для многих штаммов пробиотиков. LGG может адгезироваться на слизистой оболочке кишечника [14, 18] и постоянно присутствовать в нисходящей части ободочной кишки [19]. Результаты биопсии толстой кишки говорят о том, что колонизация LGG длится дольше, чем определяется в фекалиях [20]. LGG также может обнаруживаться в миндалинах [21], влагалище [22] и полости рта [23] после терапии пробиотиками. Способность к адгезии *in vitro* отличается у разных представителей пробиотиков. Так, по данным M. Juntunen с соавт. [24], она максимальна у LGG (34%), высока у *B. bifidum* (31%) и существенно ниже у *L. acidophilus* LA5 (4%), *L. casei* Shirota (1%), *L. paracasei* F-19 (3%).

Секретируемые белки как пробиотические эффекторы

Экспериментальные исследования и исследования, проведенные в искусственных условиях, указывают, что *L. rhamnosus* GG способна вырабатывать специфические белки, оказывающие влияние на целостность клеток слизистой оболочки, а также на уровень их апоптоза-пролиферации [25–27]. Установлено, что два белка, выделенных из надосадочной жидкости культур LGG, – Msp1/ p75 и Msp2/p4 блокируют апоптоз эпителиоцитов кишечника [28, 29], 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 колоноцитов человека и мыши, а также в эксплантатах толстой кишки мыши [30]. Кроме того, они защищают эпителиальный барьер кишечника от повреждающего действия перекиси водорода, которая образуется в результате активации кислорода лактобактериями под влиянием флавинобелковых ферментов или NADH (никотинамидадениндинуклеотид) пероксидазы. В клетке бактерии перекись водорода вступает в реакцию с тиоцианатом, в результате чего образуется гипотиоцианат, токсичный для многих микроорганизмов. Ингибирующий эффект перекиси водорода имеет важное значение для сдерживания численности грамотрицательных микроорганизмов (эшерихий, сальмонелл и др.). Перекись водорода оказывает на стафилококки и псевдомонады особенно выраженное ингибирующее действие, которое обусловлено ее сильным окислительным действием на бактериальные клетки и разрушением молекулярной структуры клеточных белков [26].

Введение *L. rhamnosus* GG лабораторным крысам показало увеличение производства клеток эпителия как в тонкой, так и в толстой кишке, которое измерялось показателями митотического индекса, количества клеток кишечной слизи, глубины слизи, а также высоты и количества эпителиальных клеток на ворсинках [31]. Несмотря на то, что *L. rhamnosus* GG показала способность к прикреплению к эпителиальным клеткам кишечника моноассоциированных мышей, также была продемонстрирована неспособность культуры к ухудшению состояния слизистой оболочки кишечника, что является важным показателем безопасности [32].

Липотейхоевая кислота (ЛТК) – ключевой иммунный эффектор LGG

Молекула липотейхоевой кислоты (ЛТК) является одной из первых изученных эффекторных молекул LGG, считается грамположительным эквивалентом грамотрицательных липополисахаридов (ЛПС) в стимулировании сильного иммунного ответа. Однако биологически активная концентрация ЛТК обычно находится в микромолярном диапазоне, в то время как ЛПС активны в наномолярной концентрации [33]. Исследования показали, что ЛТК – не LGG-специфичная эффекторная молекула, но она важна в понимании взаимодействия *Lactobacillus* – организм хозяина, и этот ключевой фактор принимается во внимание

при исследовании противовоспалительных эффектов. Известно, что ЛТК распознаются паттерн-распознающим гетеродимером TLR2-TLR6 с участием корецепторов CD14 и CD36 [34]. Структура ЛТК у LGG® детально охарактеризована; установлены субъединицы, отвечающие за взаимодействие с рецепторами врожденного иммунитета.

Активация системного иммунного ответа

Среди первичных лейкоцитов человека *L. rhamnosus* GG способна стимулировать выработку и экспрессию провоспалительных цитокинов типа Th-1-TNF-альфа, IL-1бета, IL-6 и IL-18 в мононуклеарных клетках периферической крови, но не цитокинов типа Th-2, IL-4, а также относительно мало IL-10 [35, 36]. Результаты недавно проведенного исследования A. Oksaharju и соавт. подтверждают, что пробиотические штаммы сдвигают иммунный ответ с Th2 к Th1, снижая тем самым выраженность гуморальных реакций и повышая клеточные [37]. *L. rhamnosus* GG также способна задействовать фактор транскрипции NF-κB, являющийся центральным активатором иммунного ответа, а также толл-подобных TLR1 и TLR2 [38].

Модуляция иммунной реакции через эпителиальные клетки

LGG узнается рецептором TLR2 [39] и, таким образом, способна вызвать каскад иммунологических процессов в клетках кишечного эпителия и/или антиген-презентирующих клетках. Неметилованные CpG-олигонуклеотиды, являющиеся группой структурных компонентов LGG, высвобождающиеся при деградации бактериальной клетки, являются агонистами эндосомальных рецепторов TLR9, которые стимулируют сигнальный каскад через фактор транскрипции NF-κB, что ведет к экспрессии широкого спектра цитокинов. В эксперименте было показано, что даже термически обработанные LGG повышают продукцию иммунокомпетентными клетками IL-4 и IL-10, а также дозозависимо снижают продукцию TNF-α, индуцируемую микробными липополисахаридами. Установлено, что LGG подавляют экспрессию генов, кодирующих субъединицы опосредующего аллергию высокоаффинного рецептора IgE (allergy-related high-affinity IgE receptor – FCER1) и H4-рецептора гистамина на тучных клетках, выделенных из периферической крови человека. Перечисленные механизмы определяют противовоспалительный и противоаллергический эффекты LGG [40–42].

Секретируемые противомикробные препараты, производимые LGG

Несколько исследований *in vitro* продемонстрировали эффективность LGG в отношении снижения жизнеспособности, адгезии и инфекционности патогенных микроорганизмов ЖКТ. Более того, LGG продемонстрировала снижение выживаемости *Salmonella enterica subsp. enterica*, серовар *Typhimurium* [43–47], *Shigella sonnei* [48], *Pseudomonas*, *Staphylococcus* и *Streptococcus* штамм [45] *in vitro*.

Несмотря на то, что экспериментальные исследования и исследования, проведенные в искусственных условиях, не могут быть напрямую экстраполированы на человека,

они тем не менее в состоянии показать, что *L. rhamnosus* GG подавляет рост патогенной флоры и препятствует ее транслокации в кровоток и внутренние органы, улучшает как системный, так и локальный иммунный ответ, а также стабилизирует барьер слизистой оболочки во время как желудочно-кишечных, так и респираторных инфекций, уменьшая, таким образом, длительность и тяжесть их течения.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ LGG

Воздействие LGG на желудочно-кишечный тракт

Многочисленные исследования показали, что прием *L. rhamnosus* GG снижает такие побочные эффекты анти-микробного лечения, как боли в животе, а также клинически доказанно предотвращает антибиотик-ассоциированную диарею.

Учитывая отличную способность адгезии к слизистому слою кишечника, LGG часто выбирают в качестве пробиотика для профилактики и лечения инфекций ЖКТ и диареи. В трех проведенных метааналитических исследованиях было показано, что использование LGG для лечения острой диареи у детей [49–51] может сократить продолжительность диареи на 1,05 дня, особенно у детей-европейцев при лечении высокими дозами LGG ($\geq 10^{10}$ КОЕ/сут). Рядом работ было показано, что минимально достаточной дозой, способной осуществлять значимое действие, может считаться доза LGG не менее 10^7 КОЕ/сут [52, 53]. Наибольшая эффективность была зафиксирована у детей, не получающих грудное вскармливание [54]. Согласно Кохрановскому обзору [55, 56], одному из самых крупных метаанализов, оценивающих эффективность применения пробиотиков в терапии диарей, к пробиотикам с позитивным сильным уровнем рекомендаций при инфекционных диареях, в т. ч. и ААД, относится именно *Lactobacillus* GG.

Недавно проведенный метаанализ показал, что лечение LGG может также уменьшить частоту и интенсивность боли у детей с расстройствами, сопровождающимися болью в животе, особенно среди пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) [57]. Метаанализ результатов 19 РКИ, включавших 1628 пациентов с СРК, подтвердил эффективность пробиотиков при СРК [58]. Степень рекомендаций для облегчения симптомов:

- функциональные расстройства ЖКТ: 1a – LGG; 1b – *L. reuteri*;
- СРК: 2a – *B. lactis* BB12 + *S. thermophilus* TH4.

Рандомизированное исследование продемонстрировало, что пероральное введение LGG (6×10^9 КОЕ с грудным молоком) предотвращает колонизацию кишечника видом *Candida* у недоношенных [59]. *L. rhamnosus* GG (ретроспективно 10^{10} КОЕ в обезжиренном молоке и $1,2 \times 10^9$ КОЕ в лиофилизированном порошке ежедневно) показала интересные предварительные результаты в поддержании ремиссии у пациентов, страдающих неспецифическим язвенным колитом, однако для их подтверждения требуется проведение дополнительных клинических исследований [60, 61].

Возможные внекишечные эффекты LGG

В ряде исследований показано, что наличие LGG в йогурте, молоке и пастилках для рассасывания может оказывать положительное влияние на здоровье полости рта у детей, демонстрируя снижение контаминации *Streptococcus mutans*, бактерии, вызывающей кариес [62–64]. Длительное употребление молока, содержащего LGG ($5–10 \times 10^5$ КОЕ), снижает риск развития кариеса у детей [63]. Таким образом, прием жидкостей, содержащих LGG (растворимые формы препаратов, продукты питания), по сравнению с другими лекарственными формами, помимо пользы для ЖКТ оказывает положительное влияние на состояние зубов и состав микрофлоры полости рта.

В других исследованиях изучалось влияние LGG на респираторное здоровье. Hojsak и соавт. [65] продемонстрировали, что прием ферментированного молока с содержанием LGG более 3 дней у госпитализированных детей эффективен в снижении риска инфекций дыхательных путей (ИДП). У пациентов с муковисцидозом, колонизированных *P. aeruginosa*, длительное лечение LGG (6×10^9 КОЕ ежедневно, в пероральном регидратирующем растворе) значительно снизило частоту обострений со стороны легких и способствовало увеличению массы тела [66].

Иммуномодулирующие свойства LGG

Потенциальные иммуномодулирующие эффекты LGG, заслуживающие наибольшего внимания, включают ее противоаллергическое действие. В исследовании, опубликованном в *The Lancet*, Kalliomäki и соавт. [67–69] сообщается, что лечение LGG, сочетающее прием препарата матерью в период беременности (2–4 нед.) и ребенком в послеродовом периоде (6 мес.) (10^{10} КОЕ ежедневно, в капсулах или растворенного в воде) в семьях с atopическими заболеваниями в анамнезе значительно снижает (42,6% против 66,1%, ОР, 0,64, 95% CI, 0,45–0,92) риск экземы в раннем возрасте.

Относительно пищевой аллергии установлено, что введение капсулированной LGG (5×10^9 КОЕ) у младенцев с аллергией на коровье молоко увеличивает продукцию IFN- γ стимулированными мононуклеарными клетками периферической крови (РВМС), таким образом обеспечивая иммуномодулирующие сигналы Т-хелперов 1 (ТН 1) [70]. Младенцы приобретают большую толерантность к гидролизованному казеину в комбинации с LGG (10^7 КОЕ/100 мл), чем без нее [71]. Доказано, что у взрослых с гиперчувствительностью к молоку LGG ($2,6 \times 10^8$ КОЕ в молоке) уменьшает иммунновоспалительный ответ путем снижения экспрессии специфических рецепторов, таких как рецепторы комплемента CR1 и CR3 [72].

Ряд авторов утверждают, что прием только изолированного штамма LGG при беременности и лактации обеспечивает профилактический эффект в отношении развития АтД у ребенка, в то время как смесь штаммов пробиотиков такого действия не оказывает [73].

Имеются данные, подтверждающие, что для профилактики аллергического марша, прогрессирующего с развитием астмы, могут применяться четыре возможных вмешательства: дополнительное применение пробиотика

(LGG) в составе пищевых продуктов; исключительно грудное вскармливание в первые несколько месяцев жизни или альтернативное использование смесей на основе глубокого гидролизата казеина; иммунотерапия с применением аэроаллергена подкожным или сублингвальным способом [74].

Шведские исследователи показали, что прием беременными женщинами пробиотиков вплоть до родов может влиять на состав микрофлоры кишечника младенца [75] и увеличение противовоспалительных и иммунных регулирующих факторов в грудном молоке и пуповинной крови [76]. Дальнейший прием LGG влияет на состав грудного молока и может также играть важную роль в предотвращении развития атопических заболеваний [77–80].

Еще одним интересным путем исследования иммуномодулирующего действия LGG является использование данного штамма в качестве адъюванта при вакцинации. LGG уменьшает негативные симптомы иммунного ответа и усиливает иммунный ответ, собственно иммуногенность. Одно исследование показало значительное улучшение иммуногенности пероральной ротавирусной вакцины при смешивании с 5×10^{10} КОЕ LGG [81]. LGG в молоке (10^{10} КОЕ ежедневно, за 1 нед. до вакцинации и в течение 4 нед. после нее) демонстрирует увеличение титра нейтрализующего антитела к полиовирусу с четырехкратным увеличением IgA, специфического для полиовируса, у взрослых, получающих пероральную вакцину против полиомиелита 1, 2 и 3 [82]. Более того, лечение LGG (10^{10} КОЕ в капсулах, ежедневно, 28 дней с начала вакцинации) повышает уровень защиты после пероральной живой аттенуированной противогриппозной вакцины.

Ежедневная поддержка микробиоты должна проводиться как здоровым людям, так и пациентам, страдающим той или иной патологией, в обязательном порядке, определяться возрастом человека, характером основного заболевания, преморбидным фоном, типом вскармливания (питания), наличием или отсутствием аллергических

проявлений (пищевой, лекарственной сенсibilизации), в будущем – особенностями микробиологических нарушений, выявленных в ходе молекулярно-генетического исследования фекалий. В случае лечения пациента с гастроэнтерологической патологией следует придерживаться последовательной схемы ведения больного (рис.).

Данная схема заключается в следующем.

Установление основного заболевания, лечение пациента по поводу верифицированной патологии, включая лечебное питание и восстановление 13 основных функций пищеварительной и/или других систем человеческого организма (на схеме – слева).

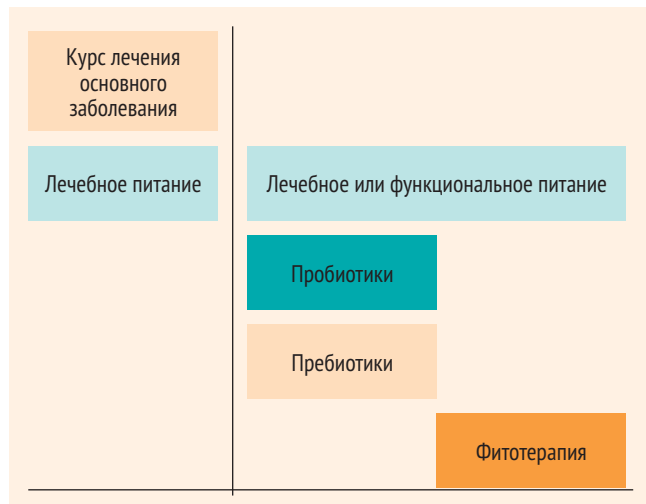
Функциональное питание и поддержка микробиотического равновесия в ЖКТ в ранний реабилитационный период излечения больного, страдающего желудочно-кишечным (или другим) заболеванием (на схеме – справа):

- по строгим индивидуальным показаниям – контаминация того или иного патогенного микроорганизма и/или паразитарного агента (селективная деконтаминация);
- для всех пациентов – стимуляция, направленная на активацию процессов роста и размножения собственной, эндогенной части микробиоты (пребиотическая поддержка кишечника), и одновременное пробиотическое воздействие представителями нормальной флоры;
- по индивидуальным показаниям – трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ).

В случае обращения родителей пациента, особенно грудного и раннего возраста, к врачу с данными анализа кала на дисбактериоз или получение подобного заключения педиатром в связи с плановым обследованием ребенка это должно послужить поводом не для сиюминутной терапии выявленных микробиологических нарушений, а для поиска причин, вызвавших эти отклонения. Кроме многочисленных гастроэнтерологических заболеваний к значительным нарушениям состава и структуры микробиоты ЖКТ могут приводить многочисленные соматические болезни, ряд критических состояний у ребенка, например, бактериальный вагиноз и/или гнойный мастит у кормящей матери, гнойно-воспалительная патология ротоносоглотки, нерациональное вскармливание, нахождение в закрытом коллективе с особой микробиологией, необоснованное назначение антибактериальных средств, многообразие стрессовых ситуаций, отравления и т. д. Такой комплексный подход должен быть основан на лечебном, а затем функциональном питании, поддержке микробиоты ЖКТ с использованием пре- и пробиотиков, имеющих доказанные лечебно-профилактические свойства. Верным следует признать то положение, что врач должен осуществлять коррекцию подобных нарушений индивидуально, с учетом возраста пациента, преморбидного фона, особенностей течения основного заболевания, характера вскармливания и питания и многих других обстоятельств.

Обращение многих разработчиков пробиотических продуктов и препаратов к лактобациллам вполне оправданно в силу того, что безопасность использования *L. rhamnosus* GG изучена более широко, чем безопасность любой другой пробиотической культуры. В России эффективная комбинация LGG (4×10^9) и фруктоолигосахари-

Рисунок. Примерная схема пре- и пробиотической поддержки пациентов с гастроэнтерологической патологией



дов (800 мг) содержится в синбиотике Нормобакт L (Polpharma, Польша), разрешенном к применению у взрослых и детей в возрасте от 1 мес. Форма порошка 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. Штамм бактерий закупается у компании Danisco и имеет паспорт качества и сертификаты GRAS и QPS, подтверждающие эффективность и безопасность используемой культуры. Раскрытые механизмы молеку-

лярного действия, детальная структурная и генетическая характеристика, данные рандомизированных исследований и метаанализов, а также огромный опыт эффективно-го практического использования LGG делают Нормобакт L средством выбора для безопасной профилактики и снижения тяжести целого ряда заболеваний человека, опосредованных или сопровождающихся иммунным дисбалансом и/или дисбиозом.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева И.В. Потенциальные возможности применения пробиотиков в клинической практике. *Клиническая микробиология, анти-микробная химиотерапия*, 2006, 8(2): 151–172. /Andreeva IV. Potential possibilities of using probiotics in clinical practice. *Klinicheskaya Mikrobiologiya, Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2006, 8 (2): 151–172.
2. Gorbach SL, Goldin BR. Lactobacillus strains and methods of selection. US Patent. N 4839281.
3. Conway PL, Gorbach SL, Goldin BR. Survival of lactic acid bacteria in the human stomach and adhesion to intestinal cells. *J Dairy Sci*, 1987, 70(1): 1–12.
4. 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.
5. Sullivan A, Nord CE. Probiotic lactobacilli and bacteraemia in Stockholm. *Scand J Infect Dis*, 2006, 38: 327–331.
6. Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, Poussa T, Saxelin M, Ristola M, Valtanen V, Jarvinen A. 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.
7. 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.
8. Manzoni P, Lista G, Gallo E, Marangione P, Priolo C, Fontana P, Guardione R, Farina D. Routine Lactobacillus rhamnosus GG administration in VLBW infants: a retrospective, 6-year cohort study. *Early Human Development*, 2011, 87(Suppl 1): 35–38.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182: 1058–1064.
13. Lebeer S, Vanderleyden J, de Keersmaecker SC. Molecular study of adaptation and probiotic factors in Lactobacillus rhamnosus GG. KU Leuven, Faculty of Bioengineering sciences, 2008.
14. Kankainen M, Paulin L, Tynkkynen S, von Ossowski I, Reunanen J, Partanen P, Satokari R, Vesterlund S, Hendrickx APA, Lebeer S. et al. Comparative genomic analysis of Lactobacillus rhamnosus GG reveals pili containing a human-mucus binding protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009, 106: 17193–17198.
15. Douillard FP, Ribbera A, Kant R, Pietila TE, Jarvinen HM, Messing M, Randazzo CL, Paulin L, Laine P, Ritari J. et al. Comparative Genomic and Functional Analysis of 100 Lactobacillus rhamnosus Strains and Their Comparison with Strain GG. *PLoS Genet*, 2013, 9: e1003683.
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: 121–128.
17. Sepp E, Mikelsaar M, Salminen S. Effect of Administration of Lactobacillus-Casei Strain Gg on the Gastrointestinal Microbiota of Newborns. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 1993, 6: 309–314.
18. Van den Abbeele P, Roos S, Eeckhaut V, MacKenzie DA, Derde M, Verstraete W, Marzorati M, Possemiers S, Vanhoeck B, Van Immerseel F, Van de Wiele T. Incorporating a mucosal environment in a dynamic gut model results in a more representative colonization by lactobacilli. *Microb Biotechnol*, 2012, 5: 106–115.
19. Alander M, Korpela R, Saxelin M, Vilpponen-Salmela T, Mattila-Sandholm T, von Wright A. Recovery of Lactobacillus rhamnosus GG from human colonic biopsies. *Lett Appl Microbiol*, 1997, 24: 361–364.
20. Alander M, Satokari R, Korpela R, Saxelin M, Vilpponen-Salmela T, Mattila-Sandholm T, von Wright A. Persistence of colonization of human colonic mucosa by a probiotic strain, Lactobacillus rhamnosus GG, after oral consumption. *Appl Environ Microbiol*, 1999, 65: 351–354.
21. Kumpu M, Swanljung E, Tynkkynen S, Hatakka K, Kekkonen RA, Jarvenpaa S, Korpela R, Pitkaranta A. Recovery of probiotic Lactobacillus rhamnosus GG in tonsil tissue after oral administration: randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *British Journal of Nutrition*, 2013, 109: 2240–2246.
22. Colodner R, Edelstein H, Chazan B, Raz R. Vaginal colonization by orally administered Lactobacillus rhamnosus GG. *Isr Med Assoc J*, 2003, 5: 767–769.
23. Yli-Knuuttila H, Snall J, Kari K, Meurman JH. Colonization of Lactobacillus rhamnosus GG in the oral cavity. *Oral Microbiol Immunol*, 2006, 21: 129–131.
24. Juntunen M, Kirjavainen PV, Ouwehand AC, Salminen SJ, Isolauri E. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2001, 8: 293–296.
25. Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic E. coli adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol*, 1999, 276: G941–50.
26. 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. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 294: G1060–9.
27. Tao Y, Drabik KA, Waypa TS, Musch MW, Alverdy JC, Schneewind O et al. Soluble factors from Lactobacillus GG activate MAPKs and induce cytoprotective heat shock proteins in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 290: C1018–30.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Banasaz M, Norin E, Holma R, Midtvedt T. Increased Erythrocyte Production in Gnotobiotic Rats Mono-Associated with Lactobacillus rhamnosus GG. *Appl Environ Microbiol*, 2002, 68: 3031–3034.
32. Ruseler-van Embden JG, van Lieshout LM, Gosselink MJ, Marteau P. Inability of Lactobacillus casei strain GG, L. acidophilus, and Bifidobacterium bifidum to degrade intestinal mucus glycoproteins. *Scand J Gastroenterol*, 1995, 30: 675–680.
33. Ginsburg I. Role of lipoteichoic acid in infection and inflammation. *Lancet Infect Dis*, 2002, 2: 171–179. doi: 10.1016/S1473-3099(02)00226-8.
34. Frosali S, Pagliari D, Gambassi G et al. How the Intricate Interaction among Toll-Like Receptors, Microbiota, and Intestinal Immunity Can Influence Gastrointestinal Pathology. *Journal of*

- Immunology Research*, 2015, 2015: 489821. doi: 10.1155/2015/489821.
35. Miettinen M, Matikainen S, Vuopio-Varkila J, Pirhonen J, Varkila K, Kurimoto M, et al. Lactobacilli and streptococci induce interleukin-12 (IL-12), IL-18, and gamma interferon production in human peripheral blood mononuclear cells. *Infect Immun*, 1998, 66: 6058–6062.
 36. Miettinen M, Vuopio-Varkila J, Varkila K. Production of human tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, and interleukin-10 is induced by lactic acid bacteria. *Infect Immun*, 1996, 64: 5403–5405.
 37. Oksaharju A, Kankainen M, Kekkonen RA et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* downregulates FCER1 and HRH4 expression in human mast cells. *World J Gastroenterol*, 2011, 17: 750–759.
 38. Miettinen M, Lehtonen A, Julkunen I, Matikainen S. Lactobacilli and Streptococci activate NF-kappa B and STAT signaling pathways in human macrophages. *J Immunol*, 2000, 164: 3733–3740.
 39. Miettinen M, Veckman V, Latvala S, Sareneva T, Matikainen S, Julkunen I. Live *Lactobacillus rhamnosus* and *Streptococcus pyogenes* differentially regulate Toll-like receptor (TLR) gene expression in human primary macrophages. *J Leukoc Biol*, 2008, 84: 1092–1100.
 40. Mu C, Yang Y, Zhu W. Crosstalk Between The Immune Receptors and Gut Microbiota. *Curr Protein Pept Sci*, 2015, 16(7): 622–631.
 41. Maranduba CM da C, De Castro SBR, de Souza GT et al. Intestinal Microbiota as Modulators of the Immune System and Neuroimmune System: Impact on the Host Health and Homeostasis. *Journal of Immunology Research*, 2015, 2015: 931574. doi: 10.1155/2015/931574.
 42. Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity*, 2017, 46(4): 562–576. doi: 10.1016/j.immuni.2017.04.008.
 43. 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.
 44. De Keersmaecker SC, Verhoeven TL, Desair J, Marchal K, Vanderleyden J, Nagy I. Strong antimicrobial activity of *Lactobacillus rhamnosus* GG against *Salmonella typhimurium* is due to accumulation of lactic acid. *FEMS Microbiol Lett*, 2006, 259: 89–96.
 45. Silva M, Jacobus NV, Deneke C, Gorbach SL. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain. *Antimicrob Agents Chemother*, 1987, 31: 1231–1233.
 46. Makras L, Triantafyllou V, Fayol-Messaoudi D, Adriany T, Zoumpopoulou G, Tsakalidou E, Servin A, De Vuyst L. Kinetic analysis of the antibacterial activity of probiotic lactobacilli towards *Salmonella enterica* serovar Typhimurium reveals a role for lactic acid and other inhibitory compounds. *Res Microbiol*, 2006, 157: 241–247.
 47. Hutt P, Shchepetova J, Joivukene K, Kullisaar T, Mikelsaar M. Antagonistic activity of probiotic lactobacilli and bifidobacteria against enteric and uropathogens. *J Appl Microbiol*, 2006, 100: 1324–1332.
 48. Zhang Y, Zhang L, Du M, Yi H, Guo C, Tuo Y, Han X, Li J, Yang L. Antimicrobial activity against *Shigella sonnei* and probiotic properties of wild lactobacilli from fermented food. *Microbiol Res*, 2011, 167: 27–31.
 49. Szajewska H, Skorka A, Ruszczynski M, Gieruszczak-Bialek D. Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25: 871–881. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03282.x.
 50. Szajewska H, Wanke M, Patro B. Meta-analysis: the effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34: 1079–1087. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04837.x.
 51. Szajewska H, Skorka A, Ruszczynski M, Gieruszczak-Bialek D. Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute gastroenteritis in children – updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38: 467–476. doi: 10.1111/apt.12403.
 52. FAO/WHO. Working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2002. <http://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2.pdf>.
 53. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systemic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol*, 2011, 52(2): 238–250.
 54. Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P, Taylor DN, Black RE, Cabrera L, Lescano AG, Meza R, Madico G. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr*, 1999, 134: 15–20.
 55. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011 Nov 9, 11: CD004827.
 56. Applegate JA, Fischer Walker CL, Ambikapathi R, Black RE. Systematic review of probiotics for the treatment of community-acquired acute diarrhea in children. *BMC Public Health*, 2013, 13(Suppl 3): S16.
 57. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33: 1302–1310.
 58. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ et al. The efficacy of probiotics in the therapy of irritable bowel syndrome: a systemic review. *Gut*, 2008, 64: 654–667.
 59. Manzoni P, Mostert M, Leonessa ML, Priolo C, Farina D, Monetti C, Latino MA, Gimirato G. Oral supplementation with *Lactobacillus casei* subspecies *rhamnosus* prevents enteric colonization by *Candida* species in preterm neonates: a randomized study. *Clin Infect Dis*, 2006, 42: 1735–1742.
 60. Gorbach SL, Chang TW, Goldin B. Successful Treatment of Relapsing *Clostridium Difficile* Colitis with *Lactobacillus* Gg. *Lancet*, 1987, 2: 1519–1519.
 61. Biller JA, Katz AJ, Flores AF, Buie TM, Gorbach SL. Treatment of Recurrent *Clostridium-Difficile* Colitis with *Lactobacillus* Gg. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1995, 21: 224–226.
 62. Aminabadi NA, Erfanparast L, Ebrahimi A, Oskouei SG. Effect of chlorhexidine pretreatment on the stability of salivary lactobacilli probiotic in six- to twelve-year-old children: a randomized controlled trial. *Caries Res*, 2011, 45: 148–154.
 63. Nase L, Hatakka K, Savilahti E, Saxelin M, Ponka A, Poussa T, Korpela R, Meurman JH. Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res*, 2001, 35: 412–420.
 64. Toivainen A, Jalasvuori H, Lahti E, Gursoy U, Salminen S, Fontana M, Flannagan S, Eckert G, Kokaras A, Paster B, Söderling E. Impact of orally administered lozenges with *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 on the number of salivary mutans streptococci, amount of plaque, gingival inflammation and the oral microbiome in healthy adults. *Clin Oral Investig*, 2014.
 65. Hojsak I, Abdovic S, Szajewska H, Milosevic M, Krznaric Z, Kolacek S. *Lactobacillus* GG in the Prevention of Nosocomial Gastrointestinal and Respiratory Tract Infections. *Pediatrics*, 2010, 125: E1171–E1177.
 66. Bruzzese E, Raia V, Spagnuolo MI, Volpicelli M, De Marco G, Maiuri L, Guarino A. Effect of *Lactobacillus* GG supplementation on pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis: A pilot study. *Clinical Nutrition*, 2007, 26: 322–328.
 67. 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.
 68. 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.
 69. 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.
 70. Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, Kuitunen M, Tiittanen M, Vaarala O, Savilahti E. *Lactobacillus* GG effect in increasing IFN-gamma production in infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114: 131–136.
 71. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, Passariello A, Leone L, Granata V, Di Costanzo M, et al. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr*, 2013, 163: 771–777 e771.
 72. Peltö 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.
 73. Doege K, Grajecki D, Zyriax BC, Detinkina E, Zu Eulenburch C, Buhling KJ. Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood – a meta-analysis. *Br J Nutr*, 2011, 26: 1–6.
 74. Gordon BR. The allergic march: Can we prevent allergies and asthma? *Otolaryngol Clin North Am*, 2011, 44: 765–777.
 75. Lahtinen SJ, Boyle RJ, Kivivuori S, Oppedisano F, Smith KR, Robins-Browne R, Salminen SJ, Tang ML. Prenatal probiotic administration can influence *Bifidobacterium* microbiota development in infants at high risk of allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123: 499–501.
 76. Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 109: 119–121.
 77. Boyle RJ, Ismail IH, Kivivuori S, Licciardi PV, Robins-Browne RM, Mah LJ, Axelrad C, Moore S, Donath S, Carlin JB, Lahtinen SJ, Tang ML.

- Lactobacillus GG treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial. *Allergy*, 2011, 66: 509–516.
78. Böttcher MF, Abrahamsson TR, Fredriksson M, Jakobsson T, Björkstén B. Low breast milk TGF-beta2 is induced by Lactobacillus reuteri supplementation and associates with reduced risk of sensitization during infancy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2008, 19: 497–504.
79. Prescott SL, Wickens K, Westcott L, Jung W, Currie H, Black PN, Stanley TV, Mitchell EA, Fitzharris P, Siebers R, Wu L, Crane J. Supplementation with Lactobacillus rhamnosus or Bifidobacterium lactis probiotics in pregnancy increases cord blood interferon-gamma and breast milk transforming growth factor-beta and immunoglobulin A detection. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38: 1606–1614.
80. Kuitunen M, Kukkonen A.K., Savilahti E. Impact of maternal allergy and use of probiotics during pregnancy on breast milk cytokines and food antibodies and development of allergy in children until 5 years. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 159: 162–170.
81. 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.
82. 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.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Горелов Александр Васильевич – профессор, чл.-корр. РАН, заведующий клиническим отделом инфекционной патологии ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора», профессор кафедры детских болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Каннер Екатерина Валерьевна – к.м.н., старший научный сотрудник, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва

Максимов Максим Леонидович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Ермолаева Анна Саввична – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Вознесенская Анастасия Александровна – ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Дадашева Карина Николаевна – врач-дерматолог, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru