

Пробиотики при респираторных заболеваниях: ЕСТЬ ЛИ ПУТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ?

И.Н. ЗАХАРОВА¹, И.В. БЕРЕЖНАЯ¹, Л.Я. КЛИМОВ², А.Н. КАСЬЯНОВА¹, О.В. ДЕДИКОВА¹, К.А. КОЛЬЦОВ¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 355017, Ставропольский край, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 496-52-38; e-mail: zakharova-gtaro@yandex.ru

Бережная Ирина Владимировна – к.м.н., доцент кафедры с курсом поликлинической педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

тел. +7 (495) 496-52-38, e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru
Климов Леонид Яковлевич – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: klimov_leo@mail.ru
Касьянова Анна Николаевна – клинический ординатор кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 496-52-38; e-mail: a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

Дедикова Ольга Валерьевна – клинический ординатор кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 496-52-38; e-mail: olga.dedikova74@yandex.ru
Кольцов Константин Анатольевич – соискатель кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 496-52-38; e-mail: kkoltsov@gmail.com

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день достаточно подробно изучен состав микробиома желудочно-кишечного тракта. Появляется все больше исследований о наличии в респираторном тракте, как в верхних, так и нижних дыхательных путях, своего собственного микробиома. В статье представлены основные известные на сегодняшний день сведения о видовом разнообразии микроорганизмов, присутствующих в респираторном и желудочно-кишечном трактах, описана роль здорового микробиома в обеспечении местного и общего иммунитета. Описана роль пробиотических штаммов микроорганизмов и их влияние на различные звенья иммунного ответа. Представлены данные исследований по изучению влияния пробиотических препаратов на обеспечение иммунологической резистентности организма человека, особенно респираторного тракта при высокой вирусной нагрузке. Восстановление нормального микробиома в организме человека с использованием пробиотических препаратов, вводимых через ЖКТ, способно снизить риски развития респираторных инфекционных заболеваний и тяжесть их проявления.

Ключевые слова: микробиом, респираторный тракт, желудочно-кишечный тракт, врожденный иммунитет, комменсалы, пробиотики, лактобациллы, пребиотики, синбиотики

Для цитирования: Захарова И.Н., Бережная И.В., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Дедикова О.В., Кольцов К.А. Пробиотики при респираторных заболеваниях: есть ли пути взаимодействия и перспективы применения? *Медицинский совет*. 2019; 2: 173-182. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-173-182>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Probiotics in the management of respiratory diseases: WAYS OF INTERACTION AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES

Irina N. ZAKHAROVA¹, Irina V. BEREZHNAVAYA¹, Leonid Ya. KLIMOV², Anna N. KASYANOVA¹, Olga V. DEDIKOVA¹, Konstantin A. KOLTISOV¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 125993, Russia, Moscow, Barrikadnaya St., 2/1, b. 1

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 355017, Russia, Stavropol Krai, Stavropol, Mira Str., 310

Author credentials:

Zakharova Irina Nikolaevna – Honoured Doctor of RF, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Speransky Chair of Paediatrics with Course of Polyclinic Paediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 496-52-38; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Berezhnaya Irina Vladimirovna – Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor, Speransky Chair of Paediatrics with Course of Polyclinic Paediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the

Russian Federation; tel.: +7 (495) 496-52-38, e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Klimov Leonid Yakovlevich – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Chair of Intermediate Level Paediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (8652) 35-23-31; e-mail: klimov_leo@mail.ru

Kasyanova Anna Nikolaevna – a resident physician, Speransky Chair of Paediatrics with Course of Polyclinic Paediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 496-52-38; e-mail: a.nicolaevnakasyanova@yandex.ru

Dedikova Olga Valeryevna – a resident physician, Speransky Chair of Paediatrics with Course of Polyclinic Paediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 496-52-38; e-mail: olga.dedikova74@yandex.ru

Koltsov Konstantin Anatolyevich – a doctoral student, Speransky Chair of Paediatrics with Course of Polyclinic Paediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 496-52-38; e-mail: kkoltsov@gmail.com

ABSTRACT

Today, the composition of the gut microbiota has been studied in sufficient detail. Increasing number of studies show that the respiratory tract, both the upper and lower respiratory tract, have their own microbiota. The article presents the main today's data about the species diversity of microorganisms in the respiratory and gastrointestinal tracts, describes the role of a healthy microbiota in providing local and general immunity. The authors specify the role of probiotic strains of microorganisms and their effect on various parts of the immune response and present the data of studies on the effect of probiotic products on the immunological resistance of humans, especially the respiratory tract with high viral load. Restoration of a healthy microbiota in the human tract using probiotic products administered through the gastrointestinal tract can reduce the risk and severity of manifestation of the respiratory infections.

Keywords: *microbiota, respiratory tract, gastrointestinal tract, inborn immunity, commensals, probiotics, lactobacilli, prebiotics, synbiotics*

For citing: Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Klimov L.Ya., Kasyanova A.N., Dedikova O.V., Koltsov K.A. Probiotics in the management of respiratory diseases: ways of interaction and therapeutic perspectives. *Meditzinsky Sovet.* 2019; 2: 173-182. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-173-182>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Только тот постигал истину,
кто внимательно изучал природу,
людей и самого себя.

Николай Иванович Пирогов

В XXI веке значительно расширились возможности медицинских наук, появились новые современные методы диагностики и терапии самых сложных и неизлечимых ранее болезней. Несмотря на научные достижения, распространенность инфекционных заболеваний не снижается. Так, в нашей стране общее число острых респираторных инфекций у детей до 14 лет, включая грипп, за последние 10 лет составляет от 18 до 20 млн случаев в год (приблизительно 95% от всей инфекционной патологии) [1]. Это приносит не только вред здоровью ребенка, особенно при развитии осложнений, но и способствует выраженному экономическому ущербу для страны. Например, в США прямые затраты на лечение гриппа составляют около 1,5 млрд долл., а не прямые в 10 раз больше. В России, по ориентировоч-

ным подсчетам экспертов, прямой ущерб от острых респираторных инфекций неуточненной этиологии и гриппа составил около 30 млрд руб. за 2016 год [2]. Наибольшая опасность острых респираторных инфекций и высокий риск осложнений – у детей раннего возраста, особенно с аллергическими заболеваниями и иммунными нарушениями. Все это указывает на необходимость поиска новых методов профилактики инфекционных заболеваний для уменьшения тяжести течения и риска развития осложнений.

Вакцинация – наиболее эффективный способ специфической профилактики инфекционных заболеваний [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в течение последнего столетия отмечено увеличение продолжительности жизни человека примерно на 30 лет, частично – благодаря внедрению вакцинации, эффективность которой не вызывает сомнений [4–6]. Только в России, согласно сведениям Роспотребнадзора об инфекционных и паразитарных заболеваниях, на октябрь 2018 года заболеваемость эпидемическим паротитом снижа-

лась более чем в 200 раз, корью – практически в 500 раз, коклюшем – в 20 раз, гепатитом В – в 50 раз по сравнению с довакцинальным периодом (табл. 1) [7, 8].

Вакцинация против гриппа является ведущим фактором снижения заболеваемости. Все возрастающий охват населения вакцинацией против гриппа в Российской Федерации приводит к значительному снижению заболеваемости – с 60,73 до 26,1 на 100 тыс. населения (2016–2018 гг.) [7, 9].

Уже более 200 лет вакцины используются для создания активного специфического иммунитета против конкретной инфекции. Для создания неспецифической защиты наиболее часто используют иммуномодуляторы на основе химических соединений и бактериальные лизаты. В то же время к препаратам, используемым в иммунотерапии для создания активного неспецифического иммунитета, кроме прочих, относятся пробиотики [10]. В настоящее время доказано, что разные штаммы пробиотиков способны оказывать различный иммунологический эффект на организм ребенка.

Действие разных штаммов, даже в структуре одного рода или семейства, могут кардинально отличаться по физиологическому действию на организм.

Эффекты, свойственные определенному штамму микроорганизмов, не следует приписывать другим штаммам даже того же вида микроорганизмов, тем более микроорганизмам другого вида, поскольку полезные свойства пробиотиков являются «штаммспецифическими».

Наиболее изучено влияние различных видов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Bacillus*, *Enterococcus*, *Enterococcus faecium*. В таблице 2 представлены описанные в литературе эффекты пробиотических штаммов в респираторном тракте человека [11–13].

Многие пробиотические штаммы с успехом используются не только как лекарственные препараты, а вводятся в продукты питания, оказывая функциональное воздействие на организм. В то же время по своим метаболическим свойствам только некоторые пробиотические штаммы оказывают отчетливое влияние на иммунную систему, что особенно важно в период высокой эпидемической нагрузки. Очевидно, что не только штамм конкретного рода, семейства и вида микроорганизма имеет значение для иммунопрофилактики, но и определенная его доза [14, 15].

Кишечный барьер представлен в виде многослойной системы, в которой можно выделить 2 основных слоя: **внешний физический барьер**, препятствующий адгезии бактерий, и **внутренний функциональный барьер**, который способен отличать комменсальные бактерии от патогенов, отвечающий за формирование иммунологической толерантности к первым и иммунного ответа на патогенные микроорганизмы (рис. 1) [16, 17].

В норме верхний барьер соприкасается с резидентной микробиотой кишечника, которая конкурирует с патогенами за пространство и ресурсы, вырабатывает молекулы, необходимые для целостности слизистой оболочки, и модулирует иммунологические паттерны нижнего барьера. Комменсальные микроорганизмы свя-

● **Таблица 1.** Эффективность вакцинации против наиболее распространенных «детских» инфекций [7, 8]

● **Table 1.** Efficiency of vaccination against the most common “childhood” infections [7, 8]

Инфекция	Заболеваемость на 100 тыс. населения		Снижение заболеваемости
	До вакцинации	По данным на октябрь 2018 г.	
Эпидемический паротит	300–500	1,28	235 раз
Корь	800–1000	1,6	500 раз
Коклюш	100–200	5,55	20 раз
Дифтерия	50–90	0	-
Полиомиелит	10	0	-
Гепатит В	30–40	0,56	50 раз
Краснуха	120–400	0	-

● **Таблица 2.** Эффекты пробиотических препаратов в респираторном тракте [11–13]

● **Table 2.** Effects of probiotics in the respiratory tract [11–13]

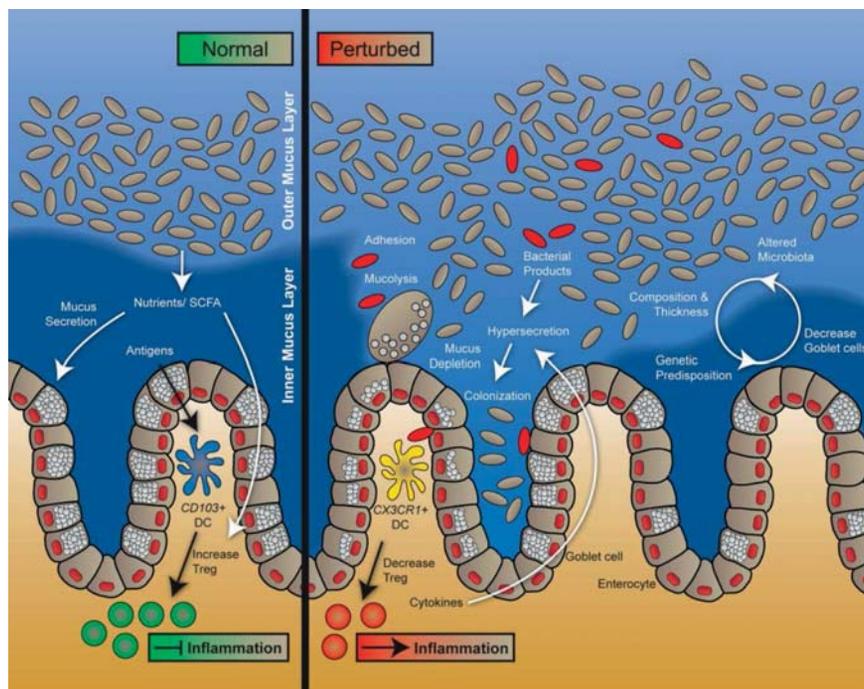
Пробиотики	Эффекты в респираторном тракте
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus gasseri</i> • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> • <i>Lactobacillus casei</i> • <i>Lactobacillus acidophilus</i> • <i>Bifidobacterium lactis</i> • <i>Lactobacillus delbrückii subsp. Bulgaricus</i> • Термофильные стрептококки • <i>Bifidobacterium bifidum</i> • <i>Bifidobacterium breve</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция фагоцитоза в нормальных условиях • Подавление фагоцитоза при аллергических состояниях • Усиление производства антигенспецифических антител IgG и IgA • Подавление пролиферации мононуклеарных клеток во время воспаления • Снижение нагрузки патогенов в легких • Предотвращение бактериемии • Повышение уровней ИФН-γ, ИЛ-6, ИЛ-4, ФНО-α и ИЛ-10 в бронхоальвеолярной жидкости • Увеличение активности естественных киллеров
Оральные вакцины против респираторных патогенов	Эффекты в респираторном тракте
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycobacterium spp.</i> • <i>Francisella tularensis</i> • <i>Brucella melitensis</i> • <i>Mycobacterium tuberculosis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Повышенный уровень сывороточных антител • Увеличение производства ИЛ-2 и ИФН-γ • Повышенные уровни антигенспецифических антител в бронхоальвеолярной жидкости • Повышенная пролиферация антигенспецифических клеток, продуцирующих интерферон • Значительное снижение нагрузки в легком после инфекции
Пробиотики, используемые в качестве адъювантов в вакцинах	Эффекты в респираторном тракте
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactococcus lactis</i> • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> • <i>Bifidobacterium animalis</i> • <i>Lactobacillus paracasei</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Повышенный синтез антигенспецифических АТ IgM, IgG (IgG1 и IgG2) и IgA • Стимулирование ответов Th1 и Th2 • Увеличение производства как ИФН-γ, так и ИЛ-4 • Индукция кросс-защитного иммунитета к нескольким серотипам

зываются со слизью через лектиноподобные молекулы. Внутренний слой слизи относительно стерилен. Основными строительными блоками слизистого геля являются гликопротеины с высокой молекулярной массой, называемые муцинами, среди которых выделяют секретируемые муцины (MUC2, MUC5AC, MUC5B и MUC6), которые непосредственно участвуют в гелеобразовании, а также трансмембранные муцины (например, MUC1, MUC4, MUC13 и MUC16), функции которых не до конца изучены, но предполагается их участие в различных сигнальных путях [17, 18]. Муцины сами по себе выполняют защитную функцию от действия патогенов. Бактерии используют адгезины, которые взаимодействуют и связываются с боковыми цепями олигосахаридов на муцинах, тем самым муцины действуют как приманка и

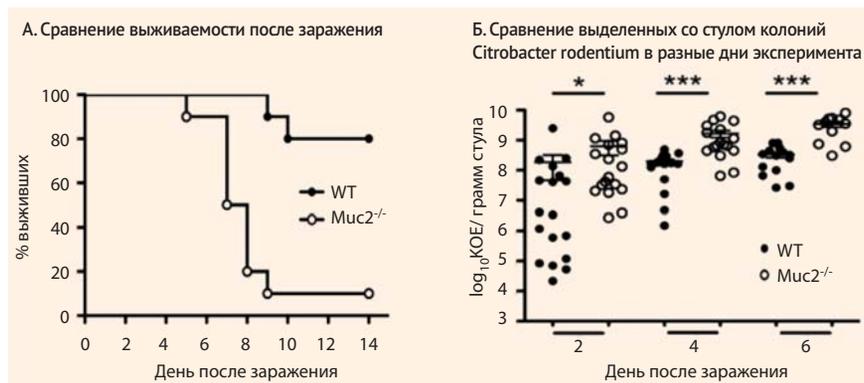
иммобилизуют бактерии, предотвращая их проникновение и повреждение эпителия.

В исследованиях на мышах показано, что при отсутствии слоя слизи, как у мышей *Muc2*^{-/-}, колонизация кишечных патогенов происходит в большей степени и быстрее, чем у животных дикого типа (Wt). В частности, при заражении *Citrobacter rodentium* мышью *Muc2*^{-/-} отсутствие слизистого барьера приводило к большему образованию микроколоний на поверхности слизистой оболочки. Помимо этого, у данных мышей отмечалось значительно большее число колоний, выделяющихся со стулом (рис. 2Б). В дальнейшем было установлено, что отсутствие слизи в группе мышей *Muc2*^{-/-} способствовало тому, что в данной группе в течение последующих 14 дней отмечалось достоверно меньшее число выживших особей (рис. 2А) [19].

● **Рисунок 1.** Кишечный барьер в норме и при патологии [адаптировано из 17]
 ● **Figure 1.** Intestinal barrier in health and disease [adapted from 17]



● **Рисунок 2.** Сравнение групп мышей при заражении *Citrobacter rodentium* [адаптировано из 19]
 ● **Figure 2.** Comparison of mice groups during infection with *Citrobacter rodentium* [adapted from 19]



В нормальных условиях бокаловидные клетки непрерывно производят слизь для поддержания функциональной активности; однако генетические факторы и факторы окружающей среды могут модулировать функцию бокаловидных клеток и выработку слизи. Короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), вырабатываемые комменсальными микроорганизмами, не только являются питательными веществами и для колоноцитов, но и увеличивают выработку и секрецию слизи. Кроме того, КЖК также модулируют иммунный гомеостаз и толерантность в кишечнике [17]. В условиях нарушенного гомеостаза патогены могут вызывать гиперсекрецию муцина, подавлять образование слизи, вызвать деградацию слизи или индуцирование изменений гликозилирования муцинов, что может привести к нарушению слизистого барьера. Измененная барьерная функция впоследствии приводит к тому, что комменсальные и патогенные микробы, а также продукты жизнедеятельности микроорганизмов перемещаются к поверхности эпителия. Это, в свою очередь, может вызвать иммунный клеточный ответ и производство цитокинов, что приводит к развитию воспаления [17, 18].

Помимо непосредственной роли барьера, слой слизи выполняет и иммунную функцию. В слизистой оболочке имеется множество факторов врожденного иммунитета, включая различные рецепторы, такие как Toll-подобные рецепторы (TLR), индуцируемые геном ретиноевой кислоты, NOD-подобные (NLR) и ДНК-рецепторы, участвующие в мгновенном рас-

● **Таблица 3.** Спектр активности антимикробных пептидов [24–38]

● **Table 3.** Spectrum of antimicrobial peptides activities [24–38]

LL-37	Дефензины
<ul style="list-style-type: none"> • M. tuberculosis • Porphyromonas gingivalis • A. actinomycetemcomitans • S. aureus • Ps. aeruginosa in vitro • Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-1) • Вирус гриппа • Вирус простого герпеса 1 (ВПГ-1) • Аденовирус-19 • РС-вирус in vitro 	<ul style="list-style-type: none"> • S. typhimurium • E. faecium • E. coli • S. typhi • Str. Mutans • A. actinomycetemcomitans • H. influenza • S. pneumoniae • M. catarrhalis • Аденовирус • ВПЧ • ВИЧ • Вирус гриппа А • РС-вирус • Varicella zoster in vitro • Candida albicans

познавании различных патогенов, экспрессирующих сигнальные молекулы, называемые патоген-ассоциированными молекулярными образцами (PAMP), что обеспечивает быстрый запуск компонентов врожденного иммунного ответа, а в дальнейшем и адаптивного (рис. 3) [20, 21]. Среди компонентов врожденного иммунитета одно из ведущих мест также занимают антимикробные пептиды (АМП), которые в слизистых оболочках присутствуют в большом количестве и представлены двумя основными семействами дефензинов (α - и β -) и кателицидина (LL-37) [22, 23], обладающие широким спектром действия, включая как грамотрицательные, так и грамположительные микроорганизмы, грибы и вирусы (табл. 3) [24–38]. Помимо прямого губительного действия на различные микроорганизмы, АМП способны модулировать иммунный ответ [38–40].

В исследованиях также демонстрируется роль LL-37 в поддержании оптимального состава микробиоты ЖКТ. Так, Round L.D. и коллеги (2015) показали на моделях грызунов с диабетом 1 типа, что прием LL-37 обеспечивает формирование микробиоты у них в направлении контрольной группы грызунов (рис. 4 А-Д). Помимо этого, у мышей группы контроля, употреблявших LL-37, отмечалось увеличение в составе микробиоты численности рода *Lactobacillus* по сравнению с мышами группы контроля, получавшими плацебо (рис. 4Е) [41].

Таким образом, слизистая желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) вместе с резидентной микробиотой и компонентами врожденного иммунитета образует сложную экосистему, которая функционирует как структур-

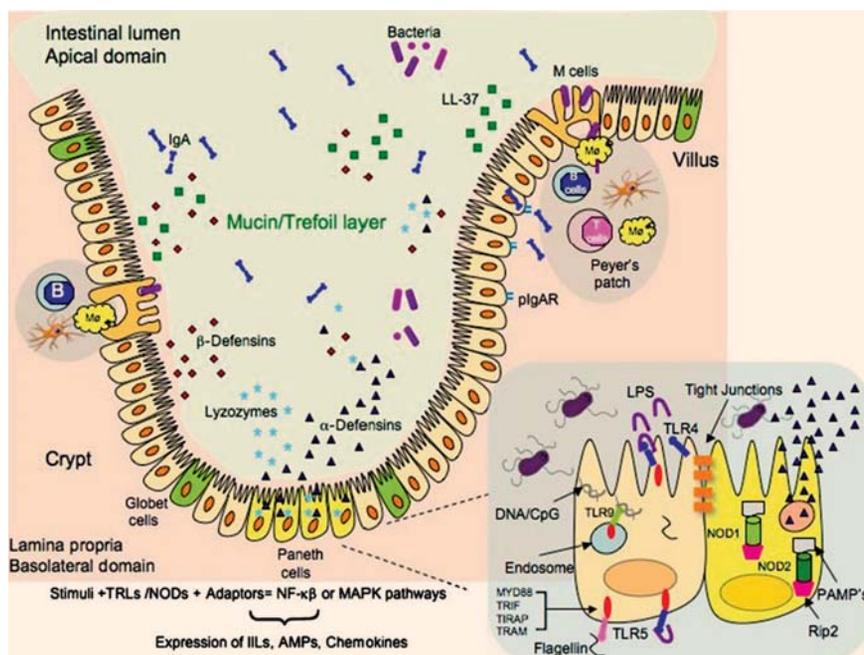
ный и функциональный барьер, подавляя активность энтеровирулентных микроорганизмов и вирусов [42]. ЖКТ наиболее плотно заселен микроорганизмами и также имеет наибольшее количество иммунокомпетентных клеток на единицу поверхности, что и объясняет возможность использования пробиотиков при самых разных патологических процессах.

Лимфоидная система ЖКТ (GALT-система – gut associated lymphoid tissue) является частью врожденного иммунитета и обладает механизмами неспецифической защиты. Однако патогены поступают в организм не только через слизистые ЖКТ, но и носоглотку, бронхи и легкие, которые содержат лимфоидные скопления, – MALT-систему (мукоза-ассоциированная лимфоидная ткань – mucosa-associated lymphoid tissue). MALT-систему условно подразделяют на лимфоидную ткань, ассоциированную с носоглоткой (TALT – tube-associated lymphoid tissue и NALT – nasal-associated lymphoid tissue), и лимфоидную ткань, ассоциированную с бронхами (BALT – bronchus-associated lymphoid tissue) [43, 44]. Все эти системы работают в постоянном взаимодействии и расцениваются в виде мукоза-ассоциированной иммунной системы площадью более 400 м² (тогда как на кожу приходится только 1,8 м²). Стимуляция иммунной системы происходит путем взаимодействия микробиома слизистых с патогенами окружающей среды. Многочисленные исследования демонстрируют наличие бактериальной ДНК не только в ЖКТ, но и в бронхолегочном тракте и мочевых путях [45–48].

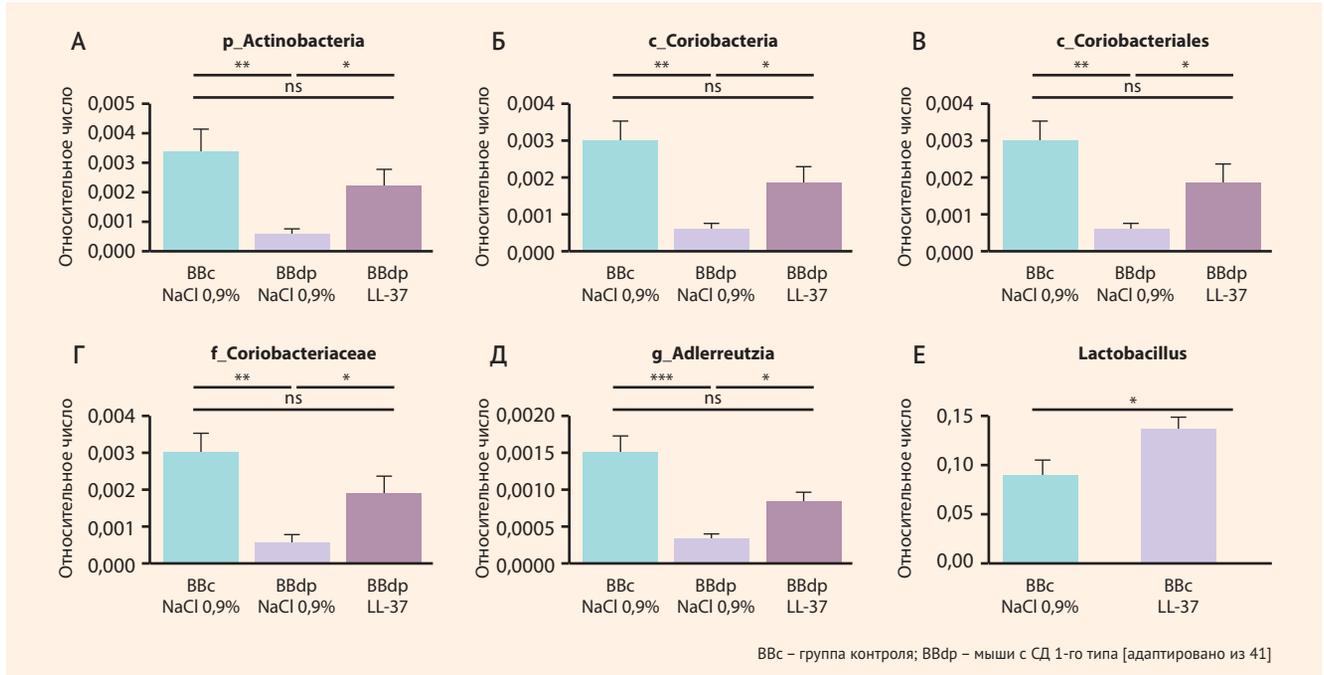
Метод пиросеквенирования 16SpPHK позволил определить, что в респираторном тракте доминирующими являются *Streptococcus*, *Veillonella* и *Prevotella* и составляют

● **Рисунок 3.** Компоненты врожденного иммунитета слизистой оболочки кишечника [адаптировано из 20]

● **Figure 3.** Components of inborn immunity of the intestinal mucosa [adapted from 20]



● **Рисунок 4.** Сравнение микробиоты групп грызунов с СД 1-го типа и группы контроля при использовании физиологического раствора и кателицидина LL-37
 ● **Figure 4.** Comparison of the microbiota of rodent groups with type 1 DM and the control group using saline and cathelicidin LL-37



более 60% от общего числа микроорганизмов дыхательных путей, в то время как микробиом кишечника представлен в большей степени *Bacteroides*, *Bifidobacterium* и *Veillonella* [49]. Однако, несмотря на различия в микробиоме разных экосистем макроорганизма, доказана взаимосвязь этих систем. Например, при введении микробов, меченных ^{99m}Tc, в носовые ходы мышей, они обнаруживались в ЖКТ примерно через час, скорость поступления по времени зависела от их объема. При этом авторы говорят, что не отмечено влияния положения тела мышей на скорость появления микроорганизмов, введенных через дыхательные пути в ЖКТ [50]. Эти данные позволили предположить, что введение пробиотика, обладающего иммуномодулирующим эффектом, в ЖКТ приведет к нормализации иммунного ответа при разных патологических состояниях, в том числе уменьшит частоту и тяжесть респираторных инфекций.

Для врача-педиатра имеет значение правильный выбор безопасного с таргетным действием препарата для восстановления иммунного ответа, особенно у детей младшего возраста. Для детей раннего и младшего возраста на фоне недостаточно зрелой иммунной системы наиболее целесообразно использование функционального питания и/или препаратов, содержащих пробиотики (рис. 5). На рынке представлено много как моноштаммовых, так и мультиштаммовых пробиотиков, синбиотиков и метабиотиков в виде лекарственных препаратов, биологически активных добавок и продуктов функционального питания.

Лактобациллы – это наиболее изученный род микроорганизмов, насчитывающий более 90 видов, каждый из которых имеет свои особенные функции [51]. Одним из

первых штаммов, используемых с профилактической целью при инфекционных заболеваниях, оказался штамм *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus OLL1073R-1*. Применение данного штамма снижает частоту и тяжесть острых респираторных инфекций в 2,6 раза путем повышения естественной активности клеток натуральных киллеров (NK-клеток). Пробиотический штамм добавляли в питание: всего 90 мл ферментированного йогурта в течение 2,5–3 месяцев оказались эффективными в профилактике острых респираторных заболеваний у пожилых людей [52].

Вид *Lactobacillus rhamnosus* представлен несколькими хорошо изученными штаммами, которые отличаются своим метаболизмом и влиянием на иммунную систему.

● **Рисунок 5.** Влияние на иммунный ответ разных средств иммунокоррекции [70]
 ● **Figure 5.** Effect on the immune response of different immunocorrective agents [70]



В одном из исследований на мышах (мыши швейцарских альбиносов) показано, что использование двух разных штаммов *L. rhamnosus CRL1505 (Lr05)* и *L. rhamnosus CRL1506 (Lr06)* имело одинаковое влияние на *Salmonella typhimurium* и кардинально отличалось в эффектах на *Streptococcus pneumoniae*. Только штамм *L. rhamnosus CRL1505 (Lr05)* оказывал подавляющее действие на *S. pneumoniae* в легких, предотвращая бактериемию, и стимулировал Th1- (INF- γ) и Th2- (IL-6, IL-4 и IL-10) уровень цитокинов в бронхоальвеолярном лаваже. То есть введение штамма перорально в ЖКТ оказывало иммунопротективное действие в легких при пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae* [53].

Lactobacillus rhamnosus штамм GG на сегодняшний день наиболее изучен в отношении защитного действия при острых гастроэнтеритах вирусной и/или бактериальной этиологии [54]. *L. rhamnosus* GG обладает уникальными свойствами адгезии к эпителию слизистой оболочки кишечника и остается жизнеспособным во всех агрессивных средах и на всем протяжении ЖКТ [55]. Известно, что многие пробиотики имеют адгезивные свойства, например, *B. bifidum*, *L. acidophilus* LA5, *L. caseishirota*, *L. paracasei* F-19, но у LGG этот феномен представлен наиболее ярко (табл. 4).

L. rhamnosus GG блокирует активность апоптоза в кишечнике путем синтеза двух белков Msp1/p75 и Msp2/p4, которые являются важнейшим компонентом врожденного иммунитета [57]. Учитывая данные последних исследований о комплексе влияния микробиоты ЖКТ на микробиоту легких, становится понятным механизм противовоспалительной и аллергической защиты *L. rhamnosus* GG. В экспериментах показано влияние *L. rhamnosus* GG на выработку и экспрессию провоспалительных цитокинов типа Th-1-TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IL-18 в мононуклеарах периферической крови. Значимого действия на цитокины типа Th-2, IL-4, IL-10 доказано не было [58]. Изменение иммунного ответа с Th2 к Th1 приводит к снижению активности гуморального звена, что, в свою очередь, повышает клеточную защиту [59]. Исследование, в котором приняли участие 570 детей младшего возраста, показало, что ежедневный прием *L. rhamnosus* GG в виде сапплементации молочного продукта в течение 7 месяцев продемонстрировал снижение частоты острых респираторных инфекций на 17%, острых отитов на 21% и необходимости применения антибактериальных препаратов на 19% [60]. Особенно интересные данные получены по влиянию *L. rhamnosus* GG на поствакцинальный иммунитет при вакцинации от ротавирусной инфекции и гриппа [61].

Эффекты биологического действия штамма *Lactobacillus plantarum* LP01 изучались в культуре клеток молодых поросят. Авторы показали выраженный эффект снижения проницаемости кишечного барьера, снижение пристеночного воспаления. Похожие данные были получены для *L. reuteri* [62].

У пациентов с рекуррентными острыми респираторными инфекциями изучено влияние штамма *Lactobacillus casei* DN-114001. Данный штамм вводился пациентам в виде сапплементации (добавки) продуктов питания в течение

● **Таблица 4.** Возможности адгезии на слизистой кишечника у разных пробиотиков [56]

● **Table 4.** Potential of the adhesion of different probiotics to the intestinal mucosa [56]

<i>B. bifidum</i>	31%
<i>L. acidophilus</i> LA5	4%
<i>L. casei</i> Shirota	1%
<i>L. paracasei</i> F-19	3%
LGG	34%

нескольких недель. В заключение авторы показали, что длительное употребление пищевых продуктов, содержащих данный штамм, значительно снижает длительность и тяжесть течения вирусных респираторных инфекций даже в течение месяца после прекращения приема [63, 64].

Моноштаммовые эффекты пробиотиков показаны на культурах клеток, гнотобиомных животных, в человеческой популяции. Однако эксперты пытаются соединить несколько разных штаммов с разными эффектами для расширения возможностей использования пробиотиков. Попытка соединения двух штаммов бифидобактерий и одного вида лактобацилл показала хорошие результаты. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 479 взрослых от 18 до 67 лет. 122 добровольца принимали витаминно-минеральные комплексы, обогащенные пробиотиками *Lactobacillus gasseri* PA штамм 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3 и *B. bifidum* MF 20/5, и остальные без пробиотиков в течение 3 месяцев осенне-зимнего периода. В результате в группе, получавшей пробиотики, уменьшилась тяжесть течения инфекции и длительность заболевания на 2 дня [65]. В ходе исследования доказана совокупная роль мультиштаммов в виде активации клеточного иммунитета с повышением уровня цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) и Т-хелперов (CD4+). Сочетание пребиотика и пробиотика в одном препарате оказалось очень удачной комбинацией. Известна роль олигосахаридов в иммуномодулирующем эффекте. В работе Х. Хи и соавт. (2014) показано, что не все олигосахариды имеют одинаковые эффекты, более значимые эффекты выявлены у ненасыщенного олигосахаридов гиалуроната, полученного ферментативным расщеплением (GOS-ED) [66].

Использование пребиотиков в комплексе с пробиотиками постоянно изучается, и многие эксперты возлагают на синбиотики большие надежды в регуляции иммунного ответа [67].

Полученные данные использования мультиштаммовых пробиотиков в сочетании с пребиотиками показывают, что сочетанный эффект оказывается более значимым и длительным, особенно для неспецифической иммунной защиты. В исследовании с использованием синбиотика из пяти пробиотиков и пребиотика показана высокая эффективность иммунологической защиты при острых респираторных инфекциях. Использован комплекс из 5 штаммов *Lactobacillus plantarum* (штаммы LP01 и LP02), *Lactobacillus*

rhamnosus (штаммы LRO4 и LRO5), *Bifidobacterium lactis* (штамм BSO1) и пребиотики (фруктоолигосахариды – 3000 мг) у детей в возрасте от 6 до 11 лет с рекуррентными инфекциями. Помимо рекуррентных респираторных инфекций, у примерно половины детей выявлена аллергия-патология с высоким уровнем общих IgE с проявлением atopического дерматита, аллергического ринита, а также рецидивирующий отит, у 80% – синдром хронической усталости. **Синбиотик (Флувир)** назначался по 1 саше в течение 1 месяца перед едой. До начала и после отмены проводилась оценка уровня секреторного IgA (sIgA) в слюне, концентрация в сыворотке крови ИНФ- α , IgA и IgE, ИЛ17, число активированных лимфоцитов с маркерами CD25+, CD4+CD25+, CD4+CD25–, CD3+/HLA–DR+, CD3+/HLA–DR–. После окончания курса терапии авторы показали положительный клинико-лабораторный эффект. Доказана нормализация мукозального иммунитета с нормализацией уровня sIgA в слюне и сывороточного IgA, стабилизация продукции IgE, повышение синтеза ИНФ- α у детей и активация CD3–/HLADR+–лимфоцитов с естественной киллерной активностью. В ходе исследования выявлена прямая корреляционная зависимость между абсолютным количеством CD4+CD25+–лимфоцитов и уровнем ИНФ- α ($r = +0,49$, $p < 0,05$) и между относительным количеством сегментоядерных нейтрофилов и уровнем sIgA ($r = +0,40$, $p < 0,05$) у больных после применения синбиотика (Флувир), что доказывает его иммуномодулирующие свойства [68]. Трехступенчатое итальянское проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с несколькими синбиотическими препаратами, содержащими от 3 до 5 штам-

мов *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium lactis*, лактоферрин и пребиотики, такие как фруктоолигосахариды, показало эффективность комбинации пробиотических бактерий и пребиотика [69]. В исследовании на первом этапе наблюдали 237 здоровых добровольцев, которые принимали симбиотик из 3 пробиотических штаммов *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium lactis* и фруктоолигосахариды в сравнении с плацебо. На втором этапе 234 здоровых добровольца принимали данный комплекс в сочетании с лактоферрином. Третий этап включал 250 здоровых добровольцев, которые получали 2 новых синбиотических препарата, каждый из которых содержал по 5 пробиотиков и пребиотики (фруктоолигосахариды), также по сравнению с плацебо. В результате показаны статистически достоверные показатели снижения числа регистрируемых респираторных инфекций у лиц, получивших синбиотик, снизилась длительность и тяжесть эпизодов острых респираторных инфекций. Применение комплексного состава пробиотиков в сочетании с пребиотиком показало снижение числа случаев заболевания гриппом в 5 раз, ОРВИ – в 1,5 раза, что в общем на 40% позволило уменьшить общее число случаев регистрации респираторных инфекций. Прием Флувира также способствовал сокращению сроков лечения ОРВИ на 25%.

На сегодняшний день использование комплексных пробиотических средств в комплексе с пребиотиком (в частности, Флувира) позволяет эффективно воздействовать на неспецифический иммунный ответ при острых респираторных инфекциях и гриппе, уменьшая частоту заболеваний и тяжесть возможных осложнений.



Получили/Received 15.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Постановление главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 25.06.2018 №38 «О мероприятиях по профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в эпидемическом сезоне 2018–2019 годов». [Resolution of the Chief State Sanitary Officer of the Russian Federation No. 38 "On measures for the prevention of influenza and acute respiratory viral infections in 2018–2019 epidemic season" of June 25, 2018.] (In Russ).
2. <http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials>.
3. WHO, UNICEF, World Bank. State of the World's Vaccines and Immunization, 3rd ed Geneva, World Health Organization, 2009.
4. WHO: <http://www.who.int/immunization/newsroom/en>.
5. WHO: <http://www.euro.who.int/vaccine/eiw>.
6. WHO: <http://www.euro.who.int/vaccine/safe>.
7. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь–октябрь 2018 года: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=10897. [Infectious morbidity in the Russian Federation in January–October of 2018: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=10897] (In Russ).
8. Медуницын Н.В., Олефир Ю.В., Меркулов В.А., Бондарев В.П. Персональный и коллективный иммунитет при вакцинации. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2016;16;4(60):195–207. [Medunitsyn N.V., Olefir Yu.V., Merkulov V.A., Bondarev V.P. Personal and collective immunity during vaccination. *Biopreparaty. Profilaktika, Diagnostika, Lechenie*. 2016;16;4(60):195–207.] (In Russ).
9. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь–декабрь 2016 года: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=7804. [Infectious morbidity in the Russian Federation in January–December of 2016: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=7804] (In Russ).
10. Шамшева О.В. Вакцинация и здоровье человека. *Детские инфекции*. 2015;14(4):6–12. [Shamsheva O.V. Vaccination and human health. *Detskie Infektsii*. 2015;14(4):6–12.] (In Russ).
11. Samuelson D.R., Welsh D.A., and Shellito J.E. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol*. 2015;6:1085.
12. Forsythe P. Probiotics and lung diseases. *Chest J*. 2011;139:901–908. doi: 10.1378/chest.10-1861.
13. Forsythe P. Probiotics and lung immune responses. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2014;11:S33–S37.
14. Weizman Z., Asli G., Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics*. 2005;115(1):5–9.
15. Report of a Joint FAO/WHO Working group. Guidelines for evaluation of probiotics in food. 2002, London, Ontario, Canada: FAO/WHO.
16. Scaldaferrri F., Pizzoferrato M., Gerardi V., Lopetuso L., Gasbarrini A. The gut barrier: new acquisitions and therapeutic approaches. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Oct;46(Suppl):S12–7.
17. Cornick S., Tawiah A., Chadee K. Roles and regulation of the mucus barrier in the gut. *Tissue Barriers*. 2015 Apr 3;3(1-2):e982426. doi: 10.4161/21688370.2014.982426. eCollection 2015.
18. Boltin D., Perets T.T., Vilkin A., Niv Y. Mucin function in inflammatory bowel disease, an update. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:106–11.
19. Bergstrom K.S.B., Kisson-Singh V., Gibson D.L., Ma C., Montero M., Sham H.P., Ryz N., Huang T., Velcich A., Finlay B.B., et al. Muc2 protects against lethal infectious colitis by disassociating pathogenic and commensal bacteria from the colonic mucosa. *PLoS Pathog*. 2010; 6:e1000902.
20. Maldonado-Contreras A.L., McCormick B.A. Intestinal epithelial cells and their role in innate mucosal immunity. *Cell Tissue Res*. 2011 Jan;343(1):5–12. doi: 10.1007/s00441-010-1082-5.
21. Deretic V. Autophagy in immunity and cell-autonomous defense against intracellular microbes. *Immunol. Rev*. 2011;240:92–104.
22. Pasupuleti M., Schmidtchen A., Malmsten M. Antimicrobial peptides: key components of the innate immune system. *Crit. Rev. Biotechnol*. 2012;32(2):143–171.
23. Vandamme D., Landuyt B., Luyten W., Schoofs L. A comprehensive summary of LL-37, the factitious human cathelicidin peptide. *Cell Immunol*. 2012;280:22–35.

**15 млрд
живых бактерий**

РЕКЛАМА

Fluvir

Флувир

Биотерапевтический синбиотик, способствующий
повышению общей сопротивляемости организма к
вирусным и бактериальным инфекциям

ФЛУВИР ПРИ ПРОСТУДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Современная технология микроэнкапсулирования* обеспечивает наличие 15 млрд живых бактерий, способных к быстрой колонизации кишечника.

**1 саше Флувир в день - детям с 1-го месяца и взрослым
для формирования адекватного и стойкого иммунного ответа**

*запатентованная технология производителя



ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ В РФ:

Представительство АО Дельта Медикел Промоушнз АГ (Швейцария), 123001, г. Москва, Трехпрудный пер., д. 4, стр.1,
тел. +7 (495) 981 53 54, delta-medical.ru.



БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



24. Mathew B., Nagaraj R. Variations in the interaction of human defensins with *Escherichia coli*: Possible implications in bacterial killing. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175858.
25. Patro S., Maiti S., Panda S.K., Dey N. Utilization of plant-derived recombinant human β -defensins (hBD-1 and hBD-2) for averting salmonellosis. *Transgenic Res*. 2015;24(2):353–364.
26. Woo J.I., Kil S.H., Brough D.E., Lee Y.J., Lim D.J., Moon S.K. Therapeutic potential of adenovirus-mediated delivery of β -defensin 2 for experimental otitis media. *Innate Immun*. 2015;21(2):215–224.
27. Lee H.Y., Andalibi A., Webster P., Moon S.K., Teufert K., Kang S.H., Li J.D., Nagura M., Ganz T., Lim D.J. Antimicrobial activity of innate immune molecules against *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and non typeable *Haemophilus influenzae*. *BMC Infect Dis*. 2004;4:12.
28. Tenge V.R., Gounder A.P., Wiens M.E., Lu W. and Smith J.G. Delineation of interfaces on human alpha-defensins critical for human adenovirus and human papillomavirus inhibition. *PLoS Pathog*. 2014;10(9):e1004360.
29. Saitoh T., Komano J., Saitoh Y., Misawa T., Takahama M., Kozaki T., Uehata T., Iwasaki H., Omori H., Yamaoka S., Yamamoto N., Akira S. Neutrophil extracellular traps mediate a host defense response to human immunodeficiency virus-1. *Cell Host Microbe*. 2012;12(1):109–116.
30. Salvatore M., Garcia-Sastre A., Ruchala P., Lehrer R. I., Chang T., Klotman M.E. Alpha-defensin inhibits influenza virus replication by cell-mediated mechanism(s). *J. Infect. Dis*. 2007;196(6):835–843.
31. Crack L.R., Jones L., Malavige G.N., Patel V., Ogg G.S. Human antimicrobial peptides LL-37 and human beta-defensin-2 reduce viral replication in keratinocytes infected with *Varicella zoster virus*. *Clin. Exp. Dermatol*. 2012;37(5):534–543.
32. Swidergall M., Ernst J.F. Interplay between *Candida albicans* and the antimicrobial peptide armory. *Eukaryot Cell*. 2014;13(8):950–957.
33. Barlow P.G., Svoboda P., Mackellar A., Nash A.A., York I.A., Pohl J., Davidson D.J., Donis R.O. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PLoS One*. 2011;6(10):e25333. doi: 10.1371/journal.pone.0025333. Epub 2011 Oct 21.
34. Gordon Y.J., Huang L.C., Romanowski E.G., Yates K.A., Proske R.J., McDermott A.M. Human cathelicidin (LL-37), a multifunctional peptide, is expressed by ocular surface epithelia and has potent antibacterial and antiviral activity. *Curr Eye Res*. 2005 May;30(5):385–94.
35. Currie S.M., Findlay E.G., McHugh B.J., Mackellar A., Man T., Macmillan D., Wang H., Fitch P.M., Schwarze J., Davidson D.J. The human cathelicidin LL-37 has antiviral activity against respiratory syncytial virus. *PLoS One*. 2013 Aug 30;8(8):e73659. doi: 10.1371/journal.pone.0073659. eCollection 2013.
36. Bals R., Wang X., Zasloff M., Wilson J.M. The peptide antibiotic LL-37/hCAP-18 is expressed in epithelia of the human lung where it has broad antimicrobial activity at the airway surface. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Aug 4;95(16):9541–6.
37. Mc Glasson S.L., Semple F., Mac Pherson H., Gray M., Davidson D.J., Dorin J.R. Human β -defensin 3 increases the TLR9-dependent response to bacterial DNA. *Eur J Immunol*. 2017;47(4):658–664. doi: 10.1002/eji.201646799.
38. Yang D., Biragyn A., Kwak L.W., Oppenheim J.J. Mammalian defensins in immunity: more than just microbicidal. *Trends Immunol*. 2002;23(6):291–296.
39. Tjabringa G.S., Ninaber D.K., Drijfhout J.W., Rabe K.F., Hiemstra P.S. Human cathelicidin LL-37 is a chemoattractant for eosinophils and neutrophils that acts via formyl-peptide receptors. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2006;140:103–112.
40. Agier J., Brzezinska-Blaszczyk E. Cathelicidins and defensins regulate mast cell antimicrobial activity. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016;70:618–636.
41. Pound L.D., Patrick C., Eberhard C.E., Mottawea W., Wang G.S., Abujamel T., et al. 720 Cathelicidin antimicrobial peptide: a novel regulator of islet function, islet 721 regeneration and selected gut bacteria. *Diabetes*. 2015.
42. Lievin-Le Moal V., Servin A.L. The front line of enteric host defense against unwelcome intrusion of harmful microorganisms: mucins, antimicrobial peptides, and microbiota. *Clin. Microbiol. Rev*. 2006;19:315–337. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.19.2.315-337.2006>.
43. Lee D.K., Im J.G., Lee K.S., Lee J.S., Seo J.B., Goo J.M., et al. B-cell lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue (BALT): CT features in 10 patients. *J Comput Assist Tomogr*. 2000;24:30–4.
44. McCulloch G.L., Sinnatambay R., Stewart S., Goddard M., Flower C.D.R. High-resolution computed tomographic appearance of MALToma of the lung. *Eur Radiol*. 1998;8:1669–73.
45. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Freeman C.M., McCloskey L., Beck J.M., Huffnagle G.B., et al. Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:821–830.
46. Bassis C.M., Erb-Downward J.R., Dickson R.P., Freeman C.M., Schmidt T.M., Young V.B., et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio*. 2015;6:e00037.
47. Thomas-White K.J., Hilt E.E., Fok C., et al. Incontinence medication response relates to the female urinary microbiota. *Int Urogynecol J*. 2016;27:723–730.
48. Hilt E.E., McKinley K., Pearce M.M., et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol*. 2014;52:871–6.
49. Madan J.C., Koestler D.C., Stanton B.A., et al. Serial analysis the gut and respiratory microbiome in cystic fibrosis in infancy: interaction between intestinal and respiratory tracts and impact of nutritional exposures. *M Bio*. 2012 Aug 21;3(4). pii: e00251–12. doi: 10.1128/mBio.00251–12. Print 2012.
50. Southern D.S., Dolovich M., O'Byrne P.M., Inman M.D. Distribution of intranasal instillation sin mice: effects of volume, time, body position, and anesthesia. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2002;282:L833–L839. 10.1152/ajplung.00173.2001.
51. Sanders M.E. New York Academy of Sciences, "Science & The City" podcast about probiotics. Free podcast ("More Than A Yogurt Cup") available at NYAS website and on iTunes (search "Science & The City"), 2010.
52. Makino S., Ikegami S., Kume A., Horiuchi H., Sasaki H., Orii N. Reducing the risk of infection in the elderly by dietary intake of yoghurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* sp. *bulgaricus* OLL1073R-1. *British Journal of Nutrition*. 2010;104:998–1006.
53. Mortaz E., Adcock I.M., Folkerts G., Barnes P.J., Vos A.P., Garssen J. Probiotics in the Management of Lung Diseases. *Mediators of Inflammation*. 2013; Article ID 751068, 10 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/751068>.
54. Szajewska H., Skorka A., Ruszczyński M. et al. Meta analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute diarrhea in children. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2007;25:871–881.
55. Conway P.L., Gorbach S.L., Goldin B.R. Survival of lactic acid bacteria in the human stomach and adhesion to intestinal cells. *J Dairy Sci*. 1987;70(1):1–12.
56. Juntunen M., Kirjavainen P.V., Ouweland A.C., Salminen S.J., Isolauri E. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infant sand during rotavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8:293–296.
57. Claes I.J., Schoofs G., Regulski Ketal. Genetic and Biochemical Characterization of the Cell Wall Hydrolase Activity of the Major Secreted Protein of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *PLoS One*. 2012;7:e31588.
58. 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.
59. Oksaharju A., Kankainen M., Kekkonen R.A. et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* downregulates FCER1 and HRH4 expression in human mast cells. *World J Gastroenterol*. 2011;17:750–759.
60. Hatakka K., Savilahti E., Ponka A. et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centers: double blind, randomized trial. *B.M.J*. 2001;322:1351–1367.
61. Davidson L.E., Fiorino A.M., Snyder D.R., Hibberd P.L. *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(4):501–7. doi: 10.1038/ejcn.2010.289.
62. Wang J., Ji H., Wang S., Liu H., Zhang W., Zhang D., Wang Y. Probiotic *Lactobacillus plantarum* Promotes Intestinal Barrier Function by Strengthening the Epithelium and Modulating Gut Microbiota. *Front Microbiol*. 2018 Aug 24;9:1953. doi: 10.3389/fmicb.2018.01953. eCollection 2018.
63. Wold A.E. Immune effects of probiotics. *Scand J Nutr*. 2001;45:76–85.
64. Christensen H.R. et al. Lactobacilli differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells. *J Immunol*. 2002;168:171–78.
65. De Vrese M., Winkler P., Rautenberg P., Harder T., Noah C., Laue C., et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial. *Clin Nutr*. 2005;24(4):479–80.
66. Xu X., Wu X., Wang Q., Cai N., Zhang H., Jiang Z., Wan M., Oda T. Immunomodulatory Effects of Alginate Oligosaccharides on Murine Macrophage RAW264.7 Cells and Their Structure-Activity Relationships. *J Agric Food Chem*. 2014 Apr 9;62(14):3168–3176. doi: 10.1021/jf405633n.
67. Romeo J., Nova E., Wörnberg J., Gómez-Martínez S., Díaz L. E. Ligia, Marcos A. Immunomodulatory effect of fibres, probiotics and synbiotics in different life-stages. *Nutr Hosp*. 2010;25(3):341–349.
68. Горелов А.В., Плоскирева А.А., Бондарева А.В., Каннер Е.В. Пробиотики в комплексной профилактике респираторных инфекций. *Вопросы практической педиатрии*. 2014;5(9). [Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Bondareva A.V., Kanner E.V. Probiotics in the complex prevention of respiratory infections. *Voprosy Prakticheskoi Pediatrii*. 2014;5(9).] (In Russ).
69. Pregliasco F., Anselmi G., Fonte L., Giussani F., Schieppati S., Soletti L. A new chance of preventing winter diseases by the administration of symbiotic formulations. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(Suppl 3 Pt2):S224–33.
70. Щеплягина Л.А., Круглова И.В. Возрастные особенности иммунитета у детей. *ПМЖ*. 2009;23. http://www.rmj.ru/articles_6905.htm. [Scheplyagina L.A., Kruglova I.V. Age peculiarities of immunity in children. *RMJ*. 2009; 23. http://www.rmj.ru/articles_6905.htm.] (In Russ).