

Мукозальная иммунная система пищеварительного и респираторного трактов:

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Е.В. КАННЕР¹, А.В. ГОРЕЛОВ^{1,5}, Д.В. ПЕЧКУРОВ², Е.А. ГОРЕЛОВА¹, М.Л. МАКСИМОВ^{3,4}, А.С. ЕРМОЛАЕВА⁵

¹ Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»: 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации»: 443079, Россия, г. Самара, пр-т Карла Маркса, д. 165, литер Б

³ Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Россия, г. Казань, ул. Муштары, д. 11

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Информация об авторах:

Каннер Екатерина Валерьевна – к.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; тел.: +7 (916) 210-51-52; e-mail: ekanner@mail.ru

Горелов Александр Васильевич – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора», профессор кафедры детских болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: +7 (495) 672-11-58

Печкуров Дмитрий Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации»; тел.: +7 (846) 959-45-11, kbsamgmu@yandex.ru

Горелова Елена Александровна – к.м.н., научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; тел.: +7 (495) 672-11-58

Максимов Максим Леонидович – д.м.н., главный внештатный специалист клинической фармаколог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии Казанской государственной медицинской академии – филиала федерального государственного бюд-

жетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры фармакологии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (843) 231-65-90

Ермолаева Анна Саввична – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); тел.: +7 (495) 609-14-00

РЕЗЮМЕ

Иммунная система слизистых оболочек организма играет огромную роль в развитии, поддержании и регуляции иммунного гомеостаза, являясь важной составляющей многокомпонентной системы иммунитета. Структурной основой местного иммунитета является лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (MALT). В настоящее время накоплены научные данные, свидетельствующие о том, что отделы слизистой оболочки различных систем организма тесно взаимодействуют между собой, подчиняясь единым регулирующим влияниям. Особенно тесно такая взаимосвязь осуществляется между пищеварительным и респираторным трактом, в исследованиях было продемонстрировано, что вакцинация слизистой одного отдела ведет к повышению защитной функции слизистой другого отдела, инфицирование вирусом приводит к появлению вирусоспецифичных концентраций иммуноглобулинов в секрете слизистых другого отдела.

Воздействие на микробиоту кишечника может быть удобным инструментом профилактики не только желудочно-кишечных, но и респираторных заболеваний. В ряде работ подтверждены клинические эффекты, закрепляющие целесообразность применения пробиотиков как у здоровых, так и у больных детей. Крайне важной составляющей системы местного иммунитета являются антимикробные пептиды, играющие ключевую роль в формировании первой линии защиты организма от инфекций. АМП обладают рядом доказанных биологических эффектов: антибактериальное, противовирусное и противогрибковое действие, некоторые обладают и противоопухолевыми свойствами. Таким образом, перспективы профилактики и лечения многих инфекционных заболеваний кроются в новых возможностях воздействия на мукозальный иммунитет.

Ключевые слова: мукозальный иммунитет, респираторный тракт, пищеварительная система, теория единства иммунной системы, слизистой оболочки, микробиота, пробиотики, антимикробные пептиды

Для цитирования: Каннер Е.В., Горелов А.В., Печкуров Д.В., Горелова Е.А., Максимов М.Л., Ермолаева А.С. Мукозальная иммунная система пищеварительного и респираторного трактов: возможности профилактики и лечения инфекционных заболеваний. *Медицинский совет*. 2019; 11: 100-107. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-100-107>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mucosal immune system of digestive and respiratory tracts: POSSIBILITIES OF PREVENTION AND TREATMENT OF INFECTIOUS DISEASES

Ekaterina V. KANNER¹, Alexander V. GORELOV^{1,5}, Dmitry V. PECHKUROV², Elena A. GORELOVA¹, Maxim L. MAXIMOV^{3,4}, Anna S. ERMOLAEVA⁵

¹ Federal State Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor»; Moscow, Russia: 111123, Russia, Moscow, Novogireevskaya str., 3A

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation»: 443079, Russia, Samara, Karl Marx Avenue, 165, liter B

³ Kazan State Medical Academy, a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 420012, Russia, Kazan, Musthari St., 11.

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

⁵ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya Street, 8, p. 2

Author credentials:

Kanner Ekaterina Valeryevna – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology of the Federal State Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor»; tel.: +7 (916) 210-51-52; e-mail: ekanner@mail.ru

Gorelov Alexander Vasilyevich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research of the Federal State Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor», Professor of the Department of Children's Diseases of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (495) 672-11-58

Pechkurov Dmitry Vladimirovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation»; tel.: +7 (846) 959-45-11, kdb-samgmu@yandex.ru

Gorelova Elena Alexandrovna – Cand. of Sci. (Med.), Research Officer of the Clinical Department of Infectious Pathology of the Federal State Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor»; tel.: +7 (495) 672-11-58

Maksimov Maxim Leonidovich – Dr. of Sci. (Med.), Chief Freelance Specialist Clinical Pharmacologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy of the Kazan State Medical Academy, a branch of the Federal

State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor, Department of Pharmacology, Paediatric Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University», Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (843) 231-65-90.

Ermolaeva Anna Savvichna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (495) 609-14-00

ABSTRACT

The immune system of the body's mucous membranes plays a huge role in the development, maintenance and regulation of immune homeostasis, being an important component of the multi-component immune system. The structural basis of local immunity is the lymphatic tissue associated with the mucous membranes (MALT). There is now scientific evidence that the mucous membrane sections of different body systems interact closely with each other, subject to the same regulatory influences. This relationship is particularly close between the digestive and respiratory tract, and studies have shown that vaccination of the mucosa of one part increases the protective function of the mucosa of another part, and that virus infection leads to virus-specific concentrations of immunoglobulins in the secretion of the mucosa of another part.

The impact on the intestinal microbiota can be a convenient tool to prevent not only gastrointestinal, but also respiratory diseases. In a number of works the clinical effects confirming expediency of probiotics application both at healthy, and at sick children are confirmed. An extremely important component of the local immune system is the antimicrobial peptides, which play a key role in the formation of the first line of defense against infections. AMP have a number of proven biological effects: antibacterial, antiviral and antifungal effects, and some have antitumor properties. Thus, the prospects for prevention and treatment of many infectious diseases lie in the new possibilities for influencing mucosal immunity.

Keywords: mucosal immunity, respiratory tract, digestive system, theory of immune system unity of mucous membrane, microbiota, probiotics, antimicrobial peptides

For citing: Kanner E.V., Gorelov A.V., Pechkurov D.V., Gorelova E.A., Maximov M.L., Ermolaeva A.S. Mucosal immune system of digestive and respiratory tracts: possibilities of prevention and treatment of infectious diseases. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 11: 100-107. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-100-107>.

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

В последнее время внимание исследователей все больше привлекает мукозальный иммунитет и открывающиеся новые возможности его использования в терапии, профилактической медицине и вакцинологии. Хорошо известно, что основными задачами иммунной системы являются распознавание чужеродных антигенов и постоянное поддержание состояния толерантности на основе сложных кооперативных взаимодействий систем врожденного и приобретенного иммунитета. Понятие местного иммунитета в настоящее время включает совокупность реагирования всех клеток лимфоидного ряда, заселяющих слизистые оболочки, совместно с макрофагами, нейтрофильными и эозинофильными гранулоцитами, тучными клетками и другими клетками соединительной ткани и эпителия [1]. Следовательно, микробиоценозы слизистых открытых полостей и мукозальный иммунитет можно рассматривать как интегральную структурно-функциональную систему организма.

Структурной основой местного иммунитета является лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (mucosal-associated lymphoid tissue – MALT), которая является отдельной, почти автономной подсистемой в рамках общего иммунитета. MALT является многоуровневой системой и размещена по этажам в зависимости от анатомического расположения клеток барьерной ткани:

- TALT – носоглотка, евстахиева труба, ухо.
- NALT – носовая полость, рот и ротоглотка, конъюнктив.
- BALT – трахея, бронхи, легкие, грудные железы (у женщин).
- GALT:
 - пищевод, желудок, тонкий кишечник;
 - толстый кишечник и проксимальные отделы уrogenитального тракта; дистальные отделы уrogenитального тракта.
- SALT – кожа (дерма).

MALT представляет собой самую большую часть иммунной системы: на общей площади 400 м² располагаются около 50% иммунокомпетентных клеток. Здесь представлены клетки как врожденного иммунитета, так и приобретенного. Кроме клеток в MALT сконцентрированы и другие механизмы защиты [2–4].

К факторам мукозальной иммунной системы относят сапрофитную микрофлору, защитный эпителий, слизеобразование, кератинизацию и слюнообразование, антимикробные пептиды (лизозим, дефензины, лактоферрин, интерфероны, пропердин), фагоциты, комплемент, sIgA, IgG, врожденные лимфоидные клетки (ILC), включая NK-клетки, CD4+ и CD8+ T-лимфоциты [1].

Несмотря на то, что в иммунной системе слизистых оболочек (СО) выделяют эффекторный и индуктивный отделы, это деление условно, потому что MALT-лимфоциты постоянно мигрируют, заселяя при этом характерные для каждой популяции зоны обитания. Такая закономерность получила название хоминг-эффекта [5]. Следствием этого является одновременное включение иммунного ответа во всех слизистых оболочках, вне зависимости от очага антигенного стимула.

В индуктивных зонах, к которым относят прежде всего пейеровы бляшки, происходит презентация антигена;

антигенпрезентирующие клетки и антигенреактивные T- и B-лимфоциты поступают в лимфу, затем в кровь, а оттуда мигрируют в собственную пластинку СО (эффекторный отдел). Направленная миграция осуществляется с помощью гуморальных факторов (интегрин α4β7, хемокиновый рецептор CCR9 и др.), а точками прикрепления являются хоминг-рецепторы клеток тканей [6]. В норме при отсутствии воспаления лимфоциты мигрируют предпочтительно в ту ткань, где они впервые обнаружили антиген, и поэтому их хоминг-рецепторы специфичны к лигандам, находящимся на клетках этих тканей [7]. Подобное взаимодействие именно между дыхательной и пищеварительной системами специфично, т. к. в экспериментах показано отсутствие такой взаимосвязи между другими органами [8].

Плазматические клетки собственной пластинки и пейеровых бляшек синтезируют димерную молекулу IgA, которая связывается на базальной поверхности эпителиальной клетки со специализированным трансмембранным белком, имеющим в своем составе гликопротеид – секреторный компонент. Пройдя с помощью транцитоза эпителиальную клетку, димерная молекула IgA присоединяет секреторный компонент, превращается в sIgA, причем секреторный компонент делает молекулу иммуноглобулина устойчивой к протеолизу [9]. Секреторный IgA препятствует адгезии микроорганизмов, их токсинов, пищевых аллергенов на эпителии слизистых оболочек и тем блокирует их проникновение во внутреннюю среду организма. Адаптивный иммунитет СО обеспечивается главным образом антителами класса sIgA, в меньшей мере – IgM и IgG [10].

В настоящее время накоплены научные данные, свидетельствующие о том, что отделы слизистой оболочки различных систем организма тесно взаимодействуют между собой, подчиняясь единым регулирующим влияниям. Существует перекрестная регуляция иммунитета легких и кишечника, показано, что кишечная микробиота оказывает непосредственно модулирующее влияние на иммунный ответ по отношению к патогенам, поражающим дыхательные пути [11, 12].

Теория единства иммунной системы анатомически не взаимодействующих слизистых оболочек была сформулирована J. Bienenstock около 40 лет назад [13]. Эта концепция предполагает, что различные отделы слизистой оболочки организма функционируют вместе как один системный орган, защищающий организм хозяина от чужеродных организмов. Стимуляция либо поражение слизистой одной системы в значительной мере влияет на слизистую оболочку другой системы. Подход к изучению иммунной системы слизистых как к объединенному глобальному органу является определяющим для дальнейших достижений в понимании иммунологии слизистых и в лечении многих заболеваний [14].

Особенно тесно такая взаимосвязь осуществляется между пищеварительным и респираторным трактом, т. к. они имеют общее эмбриональное происхождение, функционально сходны – их слизистые имеют контакт с внешней средой и осуществляют функцию первичной защиты от чужеродных патогенов, играя ключевую роль во врожденном и приобретенном иммунитете. В исследованиях было

продемонстрировано, что вакцинация слизистой одного отдела ведет к повышению защитной функции слизистой другого отдела, инфицирование вирусом способствует появлению вирус-специфичных концентраций иммуноглобулинов в секрете слизистых другого отдела [12]. Также показано, что Т-клетки кишечника, зараженные ротавирусом, осуществляют защиту дыхательного тракта от РВИ [15].

Сообщается об увеличении числа нейтрофилов, эозинофилов и Т-клеток в мокроте пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [16]. Микробиота ЖКТ играет важную роль в защите от пневмококковой пневмонии [11].

Вместе с тем чрезвычайно актуальна на современном этапе проблема сочетанных инфекций респираторного и желудочно-кишечного трактов. Многочисленные данные свидетельствуют о более тяжелом и затяжном течении сочетанных инфекций, высоком удельном весе стойкого бактерионосительства в этих случаях, большой частоте постинфекционной патологии ЖКТ [17–20]. При сочетании возбудителей кишечных и респираторных инфекций отмечается более тяжелое течение инфекционного процесса, смешанная симптоматика, высокая частота постинфекционного вирус- и бактерионосительства [21, 22].

Большинство вопросов, касающихся сочетанных инфекций, на сегодняшний день остаются без ответов: неизвестно взаимное влияние микроорганизмов друг на друга в зараженном организме, изменение вирулентности при различных сочетаниях возбудителей, особенности влияния сочетанных инфекций на иммунный ответ и закономерности формирования иммунного ответа при различных сочетаниях патогенов [23].

На сегодняшний день нет точных доказательств существования единого медиатора, который выполнял бы роль связующего звена между кишечником и легкими, однако одним из кандидатов на эту роль является тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP). TSLP является главным регулятором воспалительных процессов кожи и дыхательных путей, решающим фактором, регулирующим Th2-воспалительный ответ [24, 25]. Повышенная продукция TSLP в кератоцитах кожи ведет к появлению атопического дерматита с сопутствующим аллергическим воспалением в легких мышей [26].

Интерфероны (ИФН) I и III типа связываются с различными рецепторами на клеточной поверхности, но индуцируют сигналы сходной направленности, что приводит к экспрессии противовирусных эффекторных молекул-хозяев. Хотя было показано, что ИФН III типа (IFN- λ) преимущественно воздействует на органы слизистой оболочки кишечника, в то же время отмечается и роль ИФН I (α), что сопровождается экспрессией рецепторов к нему на эпителиальных клетках, прежде всего дыхательной системы. ИФН- α оказывает влияние на дендритные клетки в лимфоэпителиальном глоточном кольце Пирогова – Вальдейера, активируя созревание незрелых дендритных клеток, стимулирующих, в свою очередь, созревание и пролиферацию В-клеток, а также способствует пролиферации CD4⁺ и CD8⁺ Т-23 клеток, усиливает цитотоксические свойства CD8⁺, макрофагов и НК-клеток [27].

Клетки эпителия кишечника, которые являются основными мишенями для РВИ, более сильно реагируют на ИФН III типа, чем на I тип. Таким образом, именно ИФН- λ (III тип) играет критическую роль в противовирусной защите эпителиальных клеток [28].

Сапрофитная микрофлора – в кишечнике и урогенитальном тракте это лактобактерии и бифидобактерии, в ротовой полости – сапрофитные нейссерии, в дерме – эпидермальный стафилококк – имеет определяющее значение для состояния мукозальной иммунной системы [2, 29]. Ее функции многообразны и включают антагонизм по отношению к патогенной микрофлоре за счет продукции органических кислот, перекиси водорода и бактериоцинов, синтез молочной кислоты и снижение pH, конкуренцию с патогенной флорой за адгезивные сайты (колонизационная резистентность), стимуляцию иммунных ответов за счет адъювантных свойств, стимуляцию муцинообразования [27, 30, 31].

И процессы возрастной эволюции, и закономерности реагирования на внедрение патогенов в биотопах кишечника и респираторного тракта во многом сходны. Так, количественный и качественный состав микробиоты приближается к схожему с таковым у взрослого человека в обоих биотопах к третьему году жизни. Известно, что существует перекрестная регуляция иммунитета легких и кишечника, было показано, что кишечная микробиота оказывает непосредственно модулирующее действие на иммунный ответ по отношению к патогенам, поражающим дыхательные пути [32].

Это позволяет предположить, что воздействие на микробиоту кишечника может быть удобным инструментом для профилактики не только желудочно-кишечных, но и бронхолегочных заболеваний. Ряд исследований демонстрирует такой эффект при использовании диеты с высоким содержанием клетчатки, что стимулирует реакцию дыхательных путей у мышей или при приеме пробиотиков в дородовом или раннем послеродовом периоде для профилактики не только атопической экземы, но и бронхиальной астмы [33–37].

В биотопах человека функционируют устойчивые к инфекции молекулярно-клеточные компартменты, включающие пробиотические бактерии, синтезирующие лектиновые системы с разнообразным антипатогенным потенциалом [38]. Углубленное изучение механизмов участия микрофлоры биотопов в системе мукозального иммунитета позволило установить способность лектинов облигатных бактерий распознавать и связывать при развитии патологических состояний гликаны муцинов с остатками D-галактозамина или нейраминовой кислоты (NeuNAc, Neu5NAc-) с участием системы комплемента [39, 40].

При совместном культивировании бифидобактерий и клеток кишечного мукозального барьера последние продуцируют повышенные уровни комплемента C3a, при этом бифидобактерии регулируют активность некоторых участвующих в воспалении генов. *Bifidumbacterium breve* IPLA20004 могут способствовать рекрутированию клеток врожденного иммунитета в мукозальную оболочку [41].

Крайне важной составляющей системы местного иммунитета являются антимикробные пептиды (АМП),

играющие ключевую роль в формировании первой линии защиты организма от инфекций [42, 43]. В настоящее время открыты, описаны и изучены свойства более 940 АМП [44]. Клетки, синтезирующие эти цитотоксичные соединения, обладают механизмами защиты от их воздействия, т. к. АМП синтезируются в составе неактивного белка-предшественника, далее приобретая токсические свойства [45]. Своими свойствами АМП, по мнению исследователей, обязаны высокому содержанию аргинина и лизина, а также гидрофобным аминокислотным остаткам, которые составляют в их молекулярной массе до 30% [46, 47].

АМП обладают рядом доказанных биологических эффектов: антибактериальное, противовирусное и противогрибковое действие, некоторые обладают и противоопухолевыми свойствами. Антимикробное действие их осуществляется путем нарушения структуры или функции клеточной мембраны микроорганизмов, эти вещества в норме и при патологии выявляются в эпителиальных тканях, фагоцитирующих клетках и биологических жидкостях [48]. Антимикробное действие пептидов непосредственно реализуется в форме электростатического взаимодействия положительно заряженной молекулы пептида с отрицательно заряженными компонентами клеточной мембраны микроорганизма [44]. Еще одним фактором, обуславливающим селективность действия АМП, является отсутствие холестерина в мембранах бактериальных клеток, из-за чего образование пор антимикробными пептидами в нем происходит легче, чем в мембранах клеток макроорганизма [49].

В отличие от большинства классических антибиотиков, являющихся продуктами вторичного метаболизма, большинство АМП синтезируются непосредственно на рибосомах [50]. Однако АМП обладают также иммуномодулирующим и репаративным эффектами, регулируя продукцию

цитокинов, хемотаксис иммунокомпетентных клеток, стимулируют заживление ран и клеточную пролиферацию [51].

С учетом увеличивающейся резистентности бактерий и грибов к классическим антиинфекционным препаратам все больше растет интерес к пептидным антибиотикам и/или их синтетическим аналогам. Антимикробные пептиды могут воздействовать на структурные элементы бактериальных клеток, например клеточной стенки, проявляя антибиотикоподобные свойства. Такие АМП называют лантибиотиками, в их структуре содержится аминокислотный остаток лантионина, а также ненасыщенные (дегидрированные) аминокислотные остатки, такие как дегидроаланин, дегидробутирин и др. [52]. В частности, такой пептид, как мерсацидин влияет на синтез пептидогликанов [53].

Дополнительный механизм действия характерен для пептида низина, также относящегося к лантибиотикам, который кроме формирования пор в клеточной мембране также ингибирует синтез клеточной стенки микроорганизма. У АМП ванкомицина схожий с мерсацидином и низином механизм действия. Однако обнаруженные в последние годы бактерии, устойчивые к воздействию ванкомицина, остаются чувствительными к низину и мерсацидину. Объясняется это участием разных сайтов связывания пептидов с липидом II клеточной стенки [54].

В настоящее время рядом фармацевтических компаний проводится разработка препаратов на основе АМП, основными проблемами при этом являются высокая себестоимость, чувствительность к действию протеолитических ферментов макроорганизма, а также гемолитический эффект. Называются непатентованные наименования: омиганан, MX594AN, hIF1-11, P113/P113D и др. [55–57].

Стоит подчеркнуть, что в ряде работ отечественных и зарубежных авторов показано влияние отдельных пробиотических штаммов на состояние мукозального иммунитета, а также продемонстрированы клинические

● **Таблица 1.** Влияние LGG на риск развития инфекционных заболеваний

● **Table 1.** Impact of LGG on risk of infectious diseases

Эффект	Ежедневная доза LGG	Длительность исследования	Характеристика группы	Возраст	Исследование
Снижение частоты развития острой диареи, особенно у детей на искусственном вскармливании	$3,7 \times 10^{10}$	15 мес.	Здоровые дети	6–24 мес.	[68]
Снижение частоты развития диареи различной этиологии, в т. ч. ротавирусной	$1-2 \times 10^8$	Во время пребывания в стационаре	Дети, госпитализированные по различным причинам (неинфекционным)	$11,6 \pm 8,7$ мес.	[69]
Уменьшение числа дней пропуска вследствие респираторной инфекции, снижение общей заболеваемости, уменьшение числа случаев назначения антибиотиков	$1-2 \times 10^8$	7 мес.	Здоровые дети в детском учреждении	1–6 лет	[70]
Тенденция к снижению общей заболеваемости, снижение частоты и длительности диареи после марафона	4×10^{10}	3 мес.	Здоровые спортсмены	23–69 лет	[71]
Отмечена безопасность при длительном применении, нормальные показатели роста и развития, отсутствие инфекций или аллергических заболеваний	1×10^6	5 лет	Здоровые дети, которые получали пробиотик на первом году жизни в составе детских молочных смесей	0–12 мес.	[72]
Снижение частоты ОРВИ, имеющей продолжительность более 3 дней ($p < 0,001$), сокращение числа пропусков посещения детского сада ($p < 0,001$)	1×10^9	3 мес.	Дети в возрасте старше 1 года в условиях детского учреждения получали 100 мл ферментированного молока	Старше 1 года	[73]

● **Таблица 2.** Эффекты LGG на организм человека
 ● **Table 2.** Effects of LGG on the human body

Эффект	Клинические проявления	Исследование
Снижение частоты развития «диареи путешественников»	3,9% – в группе, получавшей пробиотик, и 7,4% в контрольной группе ($p = 0,05$)	[77]
Положительное влияние на работу кишечника	- Профилактика запора - Снижение метеоризма, в т. ч. при приеме растительной клетчатки	[78]
Антиаллергическое действие	- Положительное влияние на течение атопического дерматита (на фоне традиционного лечения) - Профилактический эффект в отношении развития атопии у детей, в т. ч. при назначении беременным женщинам и кормящим матерям	[79]
Антиканцерогенное действие	- Расщепление токсинов в кишечнике - Связывание афлатоксинов	[80]
Антикариозное действие	Положительное влияние на состав микрофлоры полости рта	[77]
Снижение частоты развития диареи, ассоциированной с антибактериальной терапией	- Снижение частоты жидкого стула с 48 до 18% ($p < 0,01$) - Снижение частоты болей в желудке с 15 до 4% ($p < 0,05$)	[81]

эффекты такого воздействия, приняты международные согласительные документы, закрепляющие целесообразность применения пробиотиков как у здоровых, так и у больных детей [58–66]. В частности, показано усиление фагоцитарной активности и выработки IgA, а также подавление активности провоспалительных цитокинов у детей, принимавших *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) [60].

Клиническими маркерами влияния того или иного агента на иммунную систему *in vivo* являются: динамика заболеваемости, модуляция вакцинального ответа (уровень выработки вакциноспецифических антител), общий уровень выработки антител, а также патогенспецифических антител, формирование толерантности к антигенам и степень аллергизации организма [67]. Перечисленные характеристики были описаны и для LGG (табл. 1).

Общеизвестен профилактический эффект LGG в отношении антибиотико-ассоциированной диареи, в том числе, обусловленной *Clostridium difficile*, что подтверждено метаанализом 21 рандомизированного клинического исследования [74].

К настоящему времени известны 32 вида бифидум-бактерий и 56 видов лактобактерий, их эффекты различаются, более того, они штаммоспецифичны. Так, у LGG, помимо перечисленных эффектов профилактики и лечения диареи, доказана способность снижать вероятность формирования аллергической патологии [75, 76]. Также в литературе описан целый ряд положительных эффектов LGG на организм человека и их роль в профилактике ряда состояний (табл. 2).

нормобакт L

Пробиотический препарат,
содержащий изолированный
моноштамм LGG в высокой
концентрации 4×10^9 КОЕ



Бактерии LGG показаны при¹⁻³

- кишечных инфекциях и отравлениях
- дисбактериозе
- пищевых аллергиях и атопическом дерматите
- приеме антибиотиков

1. Медицинский совет. Научно-практический журнал для врачей. №4. 2017. Суржик А.В. Влияние пробиотической культуры *Lactobacillus rhamnosus* GS на иммунный ответ организма. Вопросы современной педиатрии 2009; 8; 2: 54-58. 2. Goldin B.R., Gorbach S.L., Savelin M., et al. Survival of *Lactobacillus* species (strain GG) in human gastrointestinal tract/ Dig.Dis. Sci. – 1992. – V. 37, № 1. – P. 121-128. 3. Медицинский совет. Научно-практический журнал для врачей. №2. 2018. Влияние препарата Нормобакт L (*Lactobacillus rhamnosus* GG + фруктоолигосахариды) на контроль симптомов атопического дерматита (АтД) средней степени тяжести среди 11 девочек и 9 мальчиков с атопическим дерматитом в возрасте от 2 до 13 лет (средний возраст $4,2 \pm 2,08$ года). Реклама

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

На сегодняшний день единственным синбиотиком, содержащим моноштаммовую культуру *Lactobacillus rhamnosus* GG, зарегистрированным в России, является Нормобакт L. Комбинация высокого содержания LGG (4×10^9 КОЕ) и фруктоолигосахаридов (800 мг) в одной дозе обеспечивает максимальную выживаемость лактобактерий и восстановление нормальной микрофлоры уже через 10 дней после начала приема. Нормобакт L отличается удобством применения (1–2 р/сут): хранение при комнатной температуре, форма выпуска – в виде саше,

легко растворяется в пищевых жидкостях. Как пробиотический продукт нового поколения Нормобакт L разрешен к применению детям с 1-го мес. жизни.

Таким образом, перспективы профилактики и лечения многих инфекционных заболеваний кроются в обоснованном и дифференцированном назначении пробиотических штаммов, что, как показали многочисленные данные, стимулирует иммунный ответ во всех отделах мукосальной иммунной системы.



Поступила/Received 07.06.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Воропаева Е.А., Афанасьев М.С., Слободенюк В.В., Караулов А.В. Микробиоценозы открытых полостей и мукозальный иммунитет. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;27:6–11. [Afanasyev S.S., Aleshkin V.A., Voropaeva E.A., Afanasyev M.S., Slobodenyuk V.V., Karaulov A.V. Open cavity microbiocenosis and mucosal immunity. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013;27:6–11.] (In Russ).
- Климов В.В. Мукозальная иммунная система Эл. доступ. <http://ssmu.immunology.sibhost.ru/IM/MALT.pdf>. Просмотрено 27.01.2018. [Klimov V.V. Mucosal immune system El. access. <http://ssmu.immunology.sibhost.ru/IM/MALT.pdf>. Viewed 27.01.2018.] (In Russ).
- Козлов И.Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия. *РМЖ*. 2018;8(1):19–27. [Kozlov I.G. Microbiota, mucosal immunity and antibiotics: subtleties of interaction. *RMZh*. 2018;8(1):19–27.] (In Russ).
- Новое в физиологии мукозального иммунитета. Ред. А.В. Караулов, В.А. Алешкин, С.С. Афанасьев, Ю.В. Несвижский. ПМГМУ им. И.М. Сеченова. М., 2015. 168 с. [New in the physiology of mucosal immunity. Red. A.V. Karaulov, V.A. Aleshkin, S.S. Afanasyev, Yu.V. Nesvizhsky. Perm State Medical University named after I.M. Sechenov. M., 2015. 168 p.] (In Russ).
- Ruane D, Brane L, Reis B.S., Cheong C., Poles J., Do Y., Zhu H. et al. Lung dendritic cells induce migration of protective T cells to the gastrointestinal tract. *J Exp Med*. 2013 Aug 26;210(9):1871–88. doi: 10.1084/jem.20122762. Epub 2013 Aug 19.
- Eksteen B., Grant A.J., Miles A., Curbishley S.M., Lalor P.F., Hubscher S.G. et al. Hepatic endothelial CCL25 mediates the recruitment of CCR9 + gut-homing lymphocytes to the liver in primary sclerosing cholangitis. *J Exp Med*. 2004;200:1511–7.
- Campbell D.J., Butcher E.C. Rapid acquisition of tissue-specific homing phenotypes by CD4(+) T cells activated in cutaneous or mucosal lymphoid tissues. *J Exp Med*. 2002;195:135–41.
- Liu Y., Wang X.Y., Yang X., Jing S., Li Z., Gao S. Lung and intestine: a specific link in an ulcerative colitis rat model. *Gastroenterol Res Practice*. 2013;124530.
- Kunkel E.J., Kim C.H., Lazarus N.H., Vierra M.A., Soler D., Bowman E.P., Butcher E.C. CCR10 expression is a common feature of circulating and mucosal epithelial tissue IgA Ab-secreting cells. *J Clin Invest*. 2003;111:1001–10.
- Цыпкина А.А., Лусс Л.В., Царев С.В. Мукозальный иммунитет при патологии верхних дыхательных путей. *Росс. аллерголог. журнал*. 2011;2:22–26. [Tsyvkina A.A., Luss L.V., Tsarev S.V. Mucosal immunity for upper respiratory tract pathology. *Ross. allergolog. zhurnal*. 2011;2:22–26.] (In Russ).
- Schuijt T.J., Lankelma J.M., Scicluna B.P. et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut*. 2015. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309728.
- Samuelson D.R., Welsh D.A., Shellito J.E. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Frontiers Microbiol*. 2015;6:1085.
- Bienenstock J., McDermott M., Befus D., O'Neill M. A common mucosal immunologic system involving the bronchus, breast and bowel. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1978;107:53–59.
- Tulic M.K., Piche T., Verhasselt V. Lung–gut cross-talk: evidence, mechanisms and implications for the mucosal inflammatory diseases. *Clin Exp Allergy*. 2016 Apr;46(4):519–28. doi: 10.1111/cea.12723.
- Zuercher A.W., Jiang H.Q., Thurnheer M.C., Cuff C.F., Cebra J.J. Distinct mechanisms for cross-protection of the upper versus lower respiratory tract through intestinal priming. *J Immunol*. 2002 October 1;169(7):3920–3925. doi: https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.7.3920.
- Fireman Z., Osipov A., Kivity S., Kopelman Y., Sternberg A., Lazarov E. et al. The use of induced sputum in the assessment of pulmonary involvement in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:730–734.
- Хакушинова Н.Х. Клинико-эпидемиологические особенности острых кишечных инфекций вирусной и сочетанной этиологии у детей в Краснодарском крае. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2016;6:29–35. [Tkhakushinova N.H. Clinical and epidemiological peculiarities of acute intestinal infections of viral and combined etiology in children in Krasnodar region. *Jepidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2016;6:29–35.] (In Russ).
- Подколзин А.Т. Эпидемиологическая и клиническая характеристика острых кишечных инфекций вирусной этиологии в Российской Федерации. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 2015. 46 с. [Podkolzin A.T. Epidemiological and clinical characteristics of acute intestinal infections of viral etiology in the Russian Federation. Abstract diss. of doctor of medical sciences. M., 2015. 46 p.] (In Russ).
- Беляев Д.Л., Долгина Е.Н., Бабаянц А.А. Участие хронических микст-инфекций с вирусными группами герпеса в формировании тяжелого синдрома смешанных инфекций микробно-вирусной этиологии. *Росс. аллерголог. журнал*. 2008;1(1):41–42. [Belyaev D.L., Dolgina E.N., Babayants A.A. Participation of chronic mixed-infections with herpes viruses in the formation of severe mixed-infection syndrome of microbial-viral etiology. *Ross. allergolog. zhurnal*. 2008;1(1):41–42.] (In Russ).
- Белан Ю.Б., Полянская Н.А., Лобова Е.Ф. Катамнестическое наблюдение за детьми с микст-вариантом ротавирусной инфекции. *Актуальная инфектология*. 2015;4:70–75. [Belan Yu.B., Polyanskaya N.A., Lobova E.F. Catamnestic observation of children with a mixed-variant of rotavirus infection. *Aktual'na infektologiya*. 2015;4:70–75.] (In Russ).
- Ющук Н.Д., Мартынов Ю.В., Кухтевич Е.В., Гришина Ю.Ю. Эпидемиология инфекционных болезней. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 495 с. [Yushchuk N.D., Martynov Yu.V., Kukhtevich E.V., Grishina Yu.Yu. Epidemiology of infectious diseases. Textbook. M.: GEOTAR-Media, 2014. 495 p.] (In Russ).
- Голубев А.О. Клинико-иммунологические особенности сочетанных сальмонеллез у детей и иммунотерапия постинфекционного бактерионосительства. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М. 2013. 22 с. [Golubev A.O. Clinical and immunological peculiarities of combined salmonellosis in children and immunotherapy of postinfectious bacteria carriage. Abstract diss. of candidate of medical sciences M. 2013. 22 p.] (In Russ).
- Шкарин В.В., Сергеева А.В. Эпидемиологические и клинические особенности сочетанных респираторных инфекций у детей. *Детские инфекции*. 2017;16(1):51–56. [Shkarin V.V., Sergeeva A.V. Epidemiological and clinical features of combined respiratory infections in children. *Detskie infekcii*. 2017;16(1):51–56.] (In Russ).
- Liu Y.J. Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation. *J Exp Med*. 2006;203:269–73. doi: 10.1084/jem.20051745.
- Ichinohe T., Pang I.K., Kumamoto Y., Peaper D.R., Ho J.H., Murray T.S., Iwasaki A. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 29;108(13):5354–9. doi: 10.1073/pnas.1019378108. Epub 2011 Mar 14.
- Zhang Z., Hener P., Frossard N. Thymic stromal lymphopoietin overproduced by keratinocytes in mouse skin aggravates experimental asthma. *PNAS*. 2009;106:1536–41.
- Хайтов Р.М. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 521 с. [Hayitov R.M. Immunology. M.: GEOTAR-Media, 2013. 521 p.] (In Russ).
- Potta J., Mahlaköiv T., Mordstein M. IFN-λ determines the intestinal epithelial antiviral host defense. *PNAS*. 2011;108(19):7944–7949.
- Извин А.И., Катаева Л.В. Микробный пейзаж слизистой оболочки верхних дыхательных путей в норме и патологии. *Вестник оториноларингологии*. 2009;2:65–68. [Izvin A. I., Kataeva L. V. Microbial landscape of the upper respiratory tract mucous membrane in normal and pathological conditions. *Vestnik otorinolaringologii*. 2009;2:65–68.] (In Russ).
- Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Караулов А.В. Микробиоценозы и здоровье человека. М.: Династия, 2015. 548 с. [Aleshkin V.A., Afanasyev S.S., Karaulov A.V. Microbiocenosis and human health. Moscow: Dynasty, 2015. 548 c.] (In Russ).
- Андрианова Е.Н., Снегирева Н.Ю., Рывкин А.И. Дисбиоз верхнего отдела респираторного тракта и изменения функционального состояния органов дыхания у часто болеющих детей. *Педиатрия*. 2009;2:35–39. [Andrianova E.N., Snegireva N.Yu., Ryvkin A.I. Disbiosis of the upper respiratory tract and changes in the functional state of respiratory organs in frequently ill children. *Pediatrics*. 2009;2:35–39.] (In Russ).
- Булатова Е.М., Богданова Н.М., Лобанова Е.А., Габрусская Т.В. Пробиотики: клинические и диетологические аспекты применения. *Педиатрия*. 2010;89(3):84–90. [Bulatova E.M., Bogdanova N.M., Lobanova E.A., Gabrusskaya T.V. Probiotics: clinical and nutritional aspects of application. *Pediatrics*. 2010;89(3):84–90.] (In Russ).

33. West C.E., Renz H., Jenmalm M.C., Kozyrskyj A.L., Allen K.J., Vuillermin P., Prescott S.L. The gut microbiota and inflammatory non-communicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Jan;135(1):3-13; quiz 14. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.012.
34. Marsland B.J., Salami O. Microbiome influences on allergy in mice and humans. *Curr Opin Immunol.* 2015 Oct;36:94-100. doi: 10.1016/j.coi.2015.07.005. Epub 2015 Jul 26.
35. Chen Y.S., Jan R.L., Lin Y.L., Chen H.H., Wang J.Y. Randomized placebo-controlled trial of lactobacillus on asthmatic children with allergic rhinitis. *Pediatr Pulmonol.* 2010 Nov;45(11):1111-20. doi: 10.1002/ppul.21296.
36. Zuccotti G., Meneghin F., Aceti A. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2015;70:1356-71. doi: 10.1016/j.aller.2015.07.005.
37. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Санталова Г.В., Овчинникова М.А. Профилактика рецидивов герпетической инфекции у беременных и внутриутробного инфицирования плода вирусом простого герпеса. *Рос. вестник акушера-гинеколога.* 2014;14(4):63-68. [Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Santalova G.V., Ovchinnikova M.A. Prevention of herpes recurrence in pregnant women and intrauterine infection of the fetus with simplex herpes virus. *Ros. vestnik akushera-ginekologa.* 2014;14(4):63-68.] (In Russ).
38. Лактин М.В., Лактин В.М., Афанасьев С.С. Лектины: в растворах и сорбированные, активные и латентные, системные и сетевые, флюоресцентные и хемилюминесцентные, в регуляции сборок и деградации, синергистические и синбиотические. *Здоровье и образование в XXI веке.* 2014;16(3):64-68. [Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Afanasyev S.S. Lectins: in solutions and sorbed, active and latent, system and network, fluorescent and chemiluminescent, in the regulation of assemblies and degradation, synergistic and symbiotic. *Zdorove i obrazovanie v XXI veke.* 2014;16(3):64-68.] (In Russ).
39. Лактин М.В., Лактин В.М., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. Мукозальный иммунитет против патогенов и опухолей с участием системы «Лектины пробиотиков – Гликополимеры». *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2015;3:62-69. [Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Afanasyev S.S., Aleshkin V.A. Mucosal immune system against pathogens and tumors with the participation of «Lectin probiotics - Glycopolymers» system. *Bjulleten' VSNC SO RAMN.* 2015;3:62-69.] (In Russ).
40. Лактин М.В., Лактин В.М., Афанасьев С.С. Кофункционирование защитных систем: мукозальный иммунитет и система комплемента человека. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2015; 5(105):113-122. [Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Afanasyev S.S. Defensive systems cofunctioning: mucosal immunity and human complement system. *Bjulleten' VSNC SO RAMN.* 2015;5(105):113-122.] (In Russ).
41. Sánchez B., González-Rodríguez I., Arbolea S., López P., Suárez A., Ruas-Madiedo P. et al. The Effects of Bifidobacterium breve on Immune Mediators and Proteome of HT29. *Cells Monolayers.* 2015;Article ID 479140. //dx.doi.org/10.1155/2015/479140.
42. Мамчур В.И., Левых А.Э. Дефензины – эндогенные пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами (обзор литературы). *Таврический медико-биологический вестник.* 2012;15(2):315-322. [Mamchur V.I., Levkh A.E. Defensins - endogenous peptides with anti-infection and antitumor properties (literature review). *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik.* 2012;15(2):315-322.] (In Russ).
43. Furci L., Sironi F., Tolazzi M., Vassena L., Lusso P. Alpha-defensins block the early steps of HIV-1 infection: interference with the binding of gp120 to CD4. *Blood.* 2007;109(29):2928-2935.
44. Артамонов А.Ю., Рыбакина Е.Г., Орлов Д.С., Корнева Е.А. Биологическая активность и молекулярно-клеточные механизмы действия антимикробных пептидов человека и животных. *Фундамент. наука и клинич. медицина.* 2014; 11(1):5-25. [Artamonov A.Yu., Rybakina E.G., Orlov D.S., Korneva E.A. Biological activity and molecular-cellular mechanisms of action of antimicrobial peptides of humans and animals. *Fundament. nauka i klinich. medicina.* 2014;11(1):5-25.] (In Russ).
45. Wang G. Post-translational modifications of natural antimicrobial peptides and strategies for peptide engineering. *Curr. Biotechnol.* 2012;1(1):72-79.
46. Xu L. Antimicrobial activity and membrane-active mechanism of tryptophan zipper-like β -hairpin antimicrobial peptides. *Amino Acids.* 2015;47(11):2385-2397.
47. Dong N. Strand length-dependent antimicrobial activity and membrane-active mechanism of arginine- and valine-rich β -hairpin-like antimicrobial peptides. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012;56(6):2994-3003.
48. Bullard R.S., Gibson W., Bose S.K., Belgrave J., Eaddy A., Wright C. et al. Functional analysis of the host defense peptide Human α -Defensin-1: new insight into its potential role in cancer. *Mol. Immunol.* 2008;45(8):839-848.
49. Gunstone F., Harwood J., Dijkstra A. The Lipid Handbook. CRC Press, NY, 2007:134-141.
50. Пантелеев П.В. Структурно-функциональное исследование антимикробных пептидов животного происхождения. Автореф. дисс. на соиск. степени канд. химич. наук. М., Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН. 2015. 24 с. [Pantelev P.V. Structural-functional study of antimicrobial peptides of animal origin. Abstract diss. for scientific degree candidate of chemical sciences. M., Institute of Bioorganic Chemistry named after academicians M.M. Shemyakin and Y.A. Ovchinnikov RAS. 2015. 24 p.] (In Russ).
51. Budikhina A.S., Pinegin B.V. Defensins – multifunctional cations peptides of human. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2008;2(1):31-40.
52. Dawson M.J., Scott R.W. New horizons for host defense peptides and lantibiotics. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2012;12(5):545-550.
53. Islam M.R., Nagao J., Zendo T., Sonomoto K. Antimicrobial mechanism of lantibiotics. *Biochem. Soc. Trans.* 2012;40(6):1528-1533.
54. Kruszewska D., Sahl H.G., Bierbaum G., Pag U., Hynes S.O., Ljungh A. Mersacidin eradicates methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in a mouse rhinitis model. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004;54:648-653.
55. Dijkshoorn L., Bogaards S., Nemecek A. The synthetic N-terminal peptide of human lactoferrin, hLF(1-11), is highly effective against experimental infection caused by multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. *Antimicrob. Chemother.* 2004;48:4919-4921.
56. Fritsche T.R., Rhomberg P.R., Sader H.S., Jones R.N. Antimicrobial activity of omiganan pentahydrochloride tested against contemporary bacterial pathogens commonly responsible for catheter-associated infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008;61(5):1092-1098. doi: 10.1093/jac/dkn074.
57. Min-Duk S., Hyung-Sik W., Ji-Hun K., Tsogbadrakh M., Lee B. Antimicrobial Peptides for Therapeutic Applications: A Review. *Molecules.* 2012;17(10):12276-12286. doi:10.3390/molecules171012276.
58. Бондаренко В.М. Обоснование и тактика назначения в медицинской практике различных форм пробиотических препаратов. *Фарматека.* 2012;13:77-87. [Bondarenko V.M. Justification and tactics of prescribing various forms of probiotic drugs in medical practice. *Farmateka.* 2012;13:77-87.] (In Russ).
59. Бондаренко В.М., Рыбалченко О.В. Анализ пробиотического и лечебного действия пробиотических препаратов с позиций новых научных технологий. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2015;2:90-104. [Bondarenko V.M., Rybalchenko O.V. Analysis of prophylactic and therapeutic effects of probiotic drugs from the standpoint of new scientific technologies. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii.* 2015;2:90-104.] (In Russ).
60. Корниенко Е.А., Дроздова С.Н., Серебряная Н.Б. Пробиотики как способ повышения эффективности эрадикации Helicobacter pylori у детей. *Фарма.* 2005;7:68-70. [Kornienko E.A., Drozdova S.N., Serebryanaya N.B. Probiotics as a way to increase the efficiency of Helicobacter pylori eradication in children. *Farmateka.* 2005;7:68-70.] (In Russ).
61. Cruchet S., Furoes R., Maruy A., Hebel E., Palacios J., Medina F., Ramirez N. et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: A review of literature and recommendations by Latin-American experts. *Paediatr Drugs.* 2015 Jun;17(3):199-216. doi: 10.1007/s40272-015-0124-6.
62. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., Lo Vecchio A., Shamir R., Szajewska H. ESPGHAN/European Pediatric Infectious Disease evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe, update 2014. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014;59(1):132-152.
63. Houghteling P.D., Walker W.A. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015;60(3):294-307.
64. Ng S.C., Hart A.L., Kamm M.A. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009;15(2):301-312.
65. Spinler J.K., Tawelchotipatir M., Rognerud C.L., Rognerud C.L., Ching N., Somying O. Human-derived probiotic Lactobacillus reuteri demonstrate antimicrobial activities targeting diverse enteric bacterial pathogens. *Anaerobe.* 2008;14:166-171.
66. WGO. Probiotics and Prebiotics. World Gastroenterology Organization. 2011. http://www.worldgastroenterology.org.
67. Albers R., Antoine J. Bourdet-Sicard R. et al. Markers to measure immunomodulation in human nutrition intervention studies. *Br. J. Nutr.* 2005;94:452-481.
68. Oberhelman R.A. A placebo-controlled trial of Lactobacillus GG to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J. Pediatr.* 1999;134:15-20.
69. 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.
70. Szajewska H., Kotovska M., Mrukowicz J. et al. Efficacy of Lactobacillus GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J. Pediatr.* 2001;138:361-365.
71. Kekkonen R., Vasankari T., Vuorimaa T. et al. The effect of probiotic on respiratory infection and gastrointestinal symptoms during training in marathon runners. *Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab.* 2007;17:352-363.
72. Scalabrini D.M., Harris C., Johnston W.H. Long-term safety assessment in children who received hydrolyzed protein formula with Lactobacillus rhamnosus GG: a 5-year follow-up. *Eur. J. Pediatr.* 2017;176:217-224.
73. 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.
74. McFarland L.V., Goh S. Preventing Pediatric Antibiotic-Associated Diarrhea and Clostridium difficile Infections with Probiotics: A meta-analysis. *World J. Meta-Anal.* 2013;1:102-120.
75. Kalliomaki M., Salminen S., Poussa T. et al. Probiotics and prevention of atopic disease: 46-year follow-up of a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9372):1869-1871.
76. Mytlyluoma E. LGG and immune response. Helsinki: Valio Ltd., 2008.
77. Saxelin M. LGG – Summation: Lactobacillus GG and its health effects. Helsinki: Valio Ltd., 2002. 60 p.
78. Saavedra J.M., Long term consumption of infants' formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;79:261-267.
79. Isolauri E., Suomalainen H. Probiotics: effects on immunity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001;73:444-450.
80. Guandalini S. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea. *J.P.G.N.* 2000;30:54-60.
81. Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonson D.L. et al. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic associated diarrhea in children. *J. Pediatr.* 1999;135:564-568.