

Общие сведения об

**LGG<sup>®</sup>**

Воздействие LGG<sup>®</sup> и LGG<sup>®</sup> Extra на здоровье



LGG® Summatim  
Третье издание

Riina Kekkonen, PhD  
Minna Kumpu, MSc  
Eveliina Myllyluoma, PhD  
Maija Saxelin, PhD

Опубликовано  
Valio Ltd, R&D and Strategy  
п/я 30  
FI-00039 Валио  
Хельсинки, Финляндия  
Тел.: +358 10 381 121  
[www.valio.fi](http://www.valio.fi)  
[www.valio.com](http://www.valio.com)

Copyright Valio Ltd 2009

# Оглавление

Предисловие .....	6
1. Введение.....	7
1.1 Кишечная флора.....	7
1.2 Функция кишечного барьера.....	9
2. Иммуитет – воздействие LGG® на здоровье.....	12
2.1 LGG® поддерживает иммунитет.....	13
LGG® снижает заболеваемость кишечными инфекциями.....	13
LGG® снижает заболеваемость респираторными инфекциями.....	16
LGG® способен улучшить выработку антител при заболевании вирусной инфекцией.....	19
LGG® способен улучшить выработку вакцино-специфичных антител после вакцинации.....	20
Влияние на проницаемость.....	21
Модуляция прочих показателей иммунной системы.....	22
2.2 Прочие области.....	23
Аллергия.....	23
Здоровье полости рта.....	27
Ревматоидный артрит.....	28
Муковисцидоз.....	29
2.3. Механизм действия.....	30
2.4. Дозировка и матрица.....	32
2.5. Безопасность.....	36

3. Здоровье желудочно-кишечного тракта – воздействие LGG® Extra на здоровье .....	37
3.1 LGG® Extra поддерживает комфорт в области желудочно-кишечного тракта.....	38
Спастический колит .....	38
Гастрит.....	40
3.2 Механизм действия.....	42
3.3 Прочие области.....	43
Побочное влияние антибиотиков .....	43
Токсины в диете .....	46
Констипация .....	47
Воспалительные болезни кишечника .....	48
3.4 Дозировка и матрица .....	49
3.5 Безопасность.....	49
Литература .....	51

# Предисловие

С 1983 года, когда *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC53103) была выделена в пищеварительном тракте здорового человека, накопилось существенное количество данных о ее влиянии на здоровье. Повышенный интерес исследователей к данному штамму пробиотических микроорганизмов во всем мире привел к появлению широкого спектра клинических исследований, проводимых среди людей, а также интересных результатов, полученных в ходе экспериментальных исследований. *L. rhamnosus* GG на сегодняшний день является самым изучаемым пробиотиком, даже несмотря на то, что рынок пробиотиков существенно расширился за последние 20 лет. Основная цель исследований штамма *L. rhamnosus* GG – его влияние на иммунитет в различных формах. Кроме того, в последние годы проведено большое количество исследований пробиотического комплекса LGG® Extra, касающихся, в основном, его влияния на желудочно-кишечный тракт и позволивших узнать больше

об эффектах, оказываемых на здоровье в результате употребления отдельных пробиотических культур в сравнении с употреблением их комбинаций.

Публикация LGG® Summatim представляет собранные исчерпывающие научные данные по *L. rhamnosus* в легкодоступной форме. Первая глава этой книги содержит общее введение в функции микроорганизмов и желудочно-кишечного барьера. Предлагаемая информация приводится с целью облегчения понимания механизмов, обсуждаемых в следующих главах книги. Главы, в которых обсуждается воздействие на здоровье человека, поделены на два раздела: «Иммунитет – воздействие LGG® на здоровье» и «Нормальное функционирование желудочно-кишечного тракта – воздействие LGG® Extra на здоровье». Разделение введено с целью прояснить разницу между воздействием *L. rhamnosus* и пробиотическим комплексом LGG® Extra.

# 1. Введение

## 1.1 Кишечная флора

Желудочно-кишечный тракт населяют бактерии, простейшие, грибки и дрожжи. Масштаб сообщества микроорганизмов, обитающих в пищеварительных путях человека, хорошо иллюстрирует тот факт, что суммарный вес всей кишечной флоры взрослого человека составляет приблизительно 1,5 килограмма, а также то, что в кишечнике в 6 раз больше микробных клеток, чем соматических клеток во всем теле человека. Сообщество микроорганизмов в кишечнике человека исключительно многообразно, оно включает в себя девять видов, среди которых доминируют Firmicutes, Bacteroidetes, а также Actinobacteria. Существует довольно значительная разница в бактериальных уровнях различных отделов желудочно-кишечного тракта. Показатели варьируются от  $10^4$  КОЕ/г в желудке до  $10^{11}$  -  $10^{12}$  КОЕ/г в толстой кишке.

С момента начала применения культуру-независимых экологических исследований, основанных на секвенировании рибосомальной РНК (рРНК) в прошедшем десятилетии, появились новые, более совершенные подходы к изучению микрофлоры. Такие новые технологии, как пиросеквенирование и филогенетическая идентификация с использованием ДНК-микрочипов, предлагают детальный анализ множества образцов в относительно сжатые сроки, открывая, таким образом, более широкие возможности для анализа состава микрофлоры человека. До текущего

Кишечная флора является наибольшим иммунологическим органом в человеческом организме.

момента предпринималось несколько попыток описать нормальную микрофлору человека, что, тем не менее, оказалось достаточно сложной задачей по причине существенной разницы в составе микрофлоры различных субъектов. Спорным остается даже количество видов бактерий, населяющих желудочно-кишечный тракт. Данные варьируют от 400 до 1000 флотипов, что приблизительно соответствует числу видов бактерий (Palmer et al., 2007; Rajilic-Stojanovic et al., 2007; Zoetendal et al., 2008; Leser и Molbak, 2009).

Тем не менее, несмотря на недостаток исчерпывающих сведений о составе нормальной желудочно-кишечной флоры, известно, что микрофлора имеет несколько важных функций в поддержании здоровья хозяина. Основой положительного воздействия на здоровье являются симбиотические отношения между желудочно-кишечной флорой и хозяином. Роль хозяина заключается здесь в том, чтобы предоставить относительно стабильную среду и питательные элементы для микроорганизмов, тогда как кишечная флора играет существенную роль в развитии желудочно-кишечного тракта, снабжая хозяина нутриентами, а также защищая его от воздействия вредных микробов. В дополнение также было отмечено, что желудочно-кишечная флора является самым большим

органом иммунитета человека, т. к. играет важную роль в развитии и поддержании нормального функционирования иммунной системы. Микрофлора хозяина также способствует размножению клеток и получению энергии, при этом обладая большим каталитическим потенциалом, ведущим к образованию метаболитов, которые могут оказывать как полезное, так и вредное действие на организм хозяина. На сегодняшний день отклоняющийся от нормы состав кишечной микрофлоры связывают с

некоторыми заболеваниями, включая спастический колит, некоторые виды рака, а также ожирение. Тем не менее для получения исчерпывающих данных о влиянии микрофлоры на здоровье хозяина все еще требуются дополнительные исследования, применяющие инновационные методы изучения данной тематики (Blaut и Clavel, 2007; Palmer et al., 2007; Zoetendal et al., 2008; Leser и Molbak, 2009).

### Суммируя приведенную выше информацию

Микрофлора желудочно-кишечного тракта человека снабжает хозяина питательными веществами и защищает от вредных микробов. Сведения о составе микрофлоры существенно расширились за последнее десятилетие за счет применения новых молекулярных методов. В последние годы, в результате экспериментальных и клинических исследований, была выявлена связь состава микрофлоры с некоторыми заболеваниями. Тем не менее требуется проведение дополнительных исследований влияния микрофлоры на здоровье человека.

## 1.2 Функция кишечного барьера

Тот факт, что поверхность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта является самой обширной поверхностью тела человека (300-400 м<sup>2</sup>), находящейся в контакте с внешней средой, хорошо иллюстрирует ее важность в сохранении здоровья. Желудочно-кишечный тракт постоянно открыт для воздействия различных антигенов, бактерий и патогенов из окружающей среды, и, таким образом, защита хозяина от вторжения патогенов или чрезмерного воздействия воспалительной реакции является исключительно важной задачей. Кроме того, желудочно-кишечный тракт является первичной областью процесса пищеварения, а также обмена водой и электролитами. Чтобы эти две задачи оптимально выполнялись, требуется сложный комплекс стенки кишечника. Функционирование желудочно-кишечного барьера можно описать как сумму защитных барьеров, совместной задачей которых является оптимальное функционирование стенки кишечника: симбиотическая микрофлора, слой слизистой оболочки, кишечный эпителий и иммунная система кишечника. Комплекс ключевых элементов кишечного барьера представлен на рисунке 1 (Lievin-LeMoal и Servin, 2006; Schenk и Mueller, 2008).

Несмотря на то что кишечный эпителий является только одноклеточным слоем, устилающим просвет кишечника, он создает чрезвычайно важный физический и химический барьер в кишечнике. Выступая в качестве физического барьера, кишечный эпителий защищает хозяина от вредных факторов, присутствующих в просвете кишечника, таких как чужеродные антигены, микроорганизмы и токсины. В то же время он служит как избирательно проницаемый фильтр, впитывающий жизненно необходимые питательные элементы,

электролиты и воду. За целостность кишечного эпителия отвечают три компонента: десмосома, адгезионное соединение и плотное соединение. Избирательная проницаемость опосредована через трансклеточный транспорт, управляемый мембранными насосами, ионными каналами и плотными соединениями, при этом проницаемость способна адаптироваться к текущим

**Слизистая оболочка пищеварительного тракта является самой обширной поверхностью тела, находящейся в контакте с внешней средой.**

физиологическим потребностям. Кишечный эпителий также служит химическим барьером против патогенов, так как он покрыт выделяющими слизь клетками и антимикробными молекулами (Lievin-LeMoal и Servin, 2006; Magalhaes et al., 2007; Growschwitz и Hogan, 2009).

Микрофлора желудочно-кишечного тракта играет важную роль в устойчивости к образованию бактериальных колоний. Она препятствует закреплению на стенках кишечника чужеродных организмов, как вредных, так и безвредных. Симбиотическая микрофлора соперничает с патогенами; химические (желудочный сок, желчная кислота, ферменты), биологические (перистальтика) и иммунологические факторы также ухудшают условия жизни чужеродных микробов. Налипание и колонизация большинства патогенов могут быть замедлены. В дополнение к препятствованию образования колоний бактерий микробиота хозяина оптимизирует функционирование кишечного эпителия. Эпителий и микрофлора постоянно оказывают влияние друг на друга. Так, микробиота отвечает за стимулирование ротации эпителиальных клеток, а также увеличение



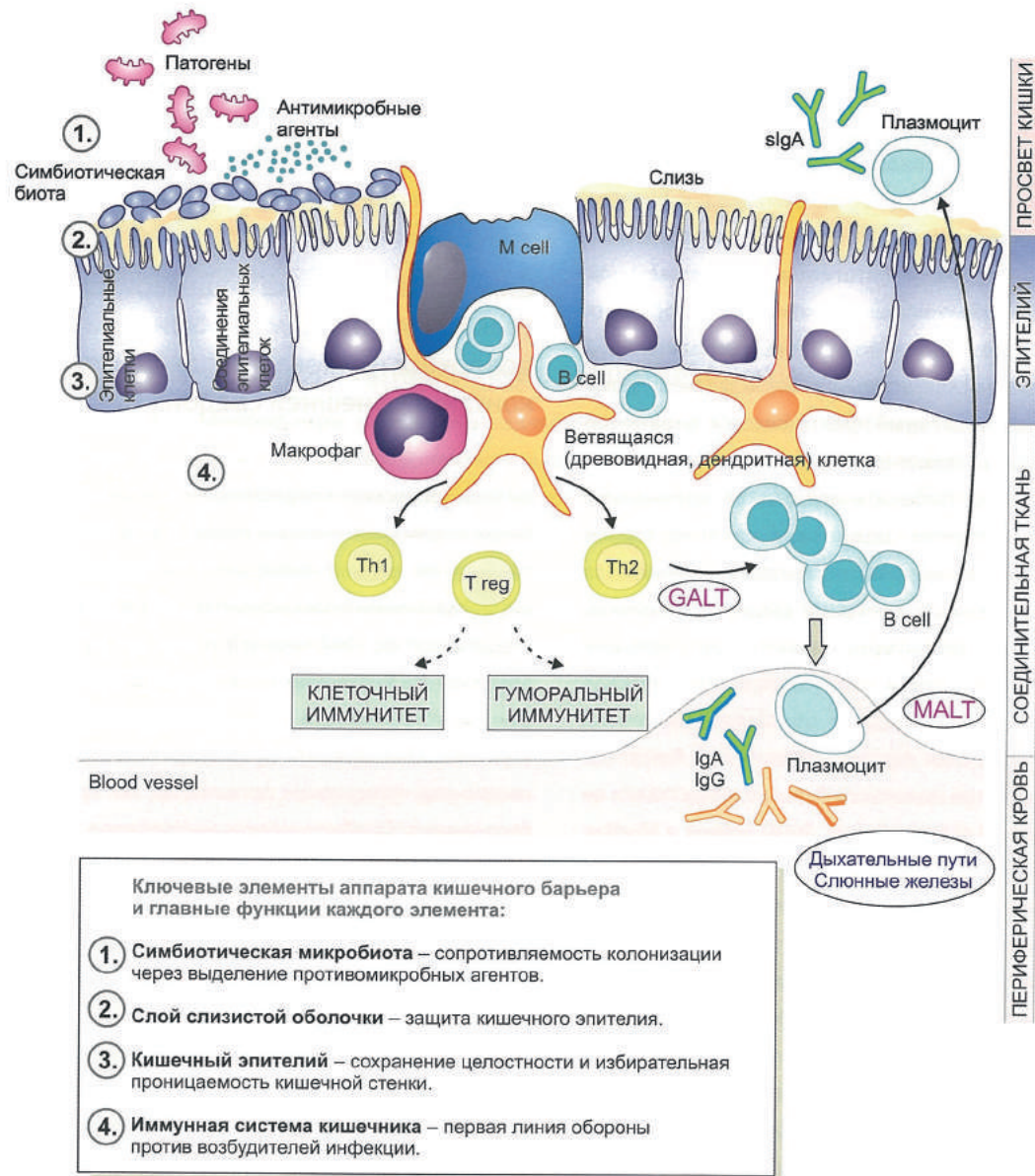


Рисунок 1. Ключевые элементы кишечного барьера

числа определенных типов клеток (Бокаловидных секреторных клеток эпителия). Бокаловидные секреторные клетки отвечают за другую важную функцию кишечного эпителия — выделение слизистого секрета. Слизистый секрет регулирует вязкость слизистого слоя желудочно-кишечного тракта. Кроме того, он является защитной средой, используется для смазывания и служит транспортом между содержимым кишечника и поверхностью эпителия. Кроме того, слизистая оболочка кишечника снабжает нутриентами бактерии, играя, таким образом, важную роль в способности бактерий поддерживать жизнедеятельность и размножаться (см. Deplancke и Gaskins, 2001; Lievin-Le Moal и Servin, 2006; Lesser и Molbak, 2009).

В дополнение к физическим и химическим барьерам, создаваемым кишечным эпителием, микрофлорой и слизистой оболочкой, иммунологическая защита также является неотъемлемой частью аппарата кишечного барьера. Согласно некоторым оценкам, две трети всех лимфоцитов организма человека находятся в кишечном эпителии и его подслоях. На иммунитет слизистой оболочки возложена трудная задача поддержания баланса между возможностью адекватной иммунной

реакции и способностью выдерживать нагрузку антигенов, присутствующих в просвете кишечника. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой кишечника (MALT, mucosa-associated lymphoid tissue), выполняет важную роль инициирования иммунной реакции, направленной против антигенов, присутствующих в кишечнике. Лимфоидная ткань кишечника (GALT, gut-associated lymphoid tissue), как правило, разделяется на индуктивный и эффекторный участки. Антигены просвета слизистой оболочки собираются на индуктивных участках, где происходит возбуждение иммунного ответа. На эффекторных участках, в свою очередь, происходит непосредственная иммунная реакция специализированных клеток (клеточный ответ через Т-клетки, местный гуморальный ответ В-клетками). Иммунная функция слизистой оболочки выступает в качестве первой линии обороны и снижает потребность в возбуждении общего иммунитета, будучи, таким образом, критически важной для поддержания здоровья организма человека (Cummings et al., 2004; Magalhaes et al., 2007; Schenk и Mueller, 2008).

## Суммируя приведенную выше информацию

Защитная функция микрофлоры кишечника, кишечного эпителия и слоя слизистой оболочки, покрывающего эпителий, а также иммунная система кишечника вместе образуют кишечный барьер. Кишечный барьер выступает в качестве физической и химической преграды, оптимизируя защиту организма от вредных биологических факторов.

## 2. Иммуитет – воздействие LGG® на здоровье

Инфекционные заболевания, включая поражающие полость рта, дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт, являются значительной проблемой даже среди относительно здорового по другим показателям населения. Они создают большую нагрузку на пациентов и их семьи и ложатся огромным экономическим грузом на общество: консультации врачей, прямой расход денег на оплату лечения и косвенные убытки через пропущенные рабочие дни. По разным оценкам, среди населения, относительно здорового по другим показателям, дети страдают от респираторных инфекций от 5 до 10 раз в год, в то время как взрослые, в среднем, от 1 до 5 раз соответственно. У детей острые респираторные заболевания и наиболее часто встречающееся осложнение, воспаление среднего уха, диагностируются в 80% случаев всех инфекционных заболеваний. На втором месте по частоте диагнозов находится вирусный гастроэнтерит. Известно также, что большим фактором риска для детей является посещение общественных мест (детские сады, школы и т. д.). Среди пожилого населения на респираторные инфекции приходится приблизительно половина инфекционных заболеваний, тогда как на гастроэнтерит – одна треть соответственно.

Поверхности слизистой оболочки эпителия покрывают значительную часть желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей, служа при этом воротами для инфекционных агентов. В желудочно-кишечном тракте организм защищен от вредных микробов физическим и химическим барьерами, создаваемыми кишечным

эпителием. Кишечный эпителий здорового человека с нормальной микрофлорой создает барьер против патогенов, известный как препятствие колонизации. Нормальная микрофлора усиливает сопротивляемость, соперничая за питательные вещества и места прикрепления на поверхности слизистой оболочки, а также выделяя продукты метаболизма. Прикрепление бактерий к клеткам носителя или поверхности слизистой оболочки является основной ступенью в развитии заболевания, а снижая вероятность этого события, таким образом, можно снизить риск заражения организма. Симбиотические бактерии, как правило, происходят от видов, принадлежащих нормальной микрофлоре кишечника. Они адаптируются, таким образом, будучи частью нормальной микрофлоры. Прикрепление пробиотических бактерий к поверхности слизистой является одним из важнейших свойств, помогающих предотвратить прикрепление патогенов. Кроме того, также задействуются механизмы усиления иммунной реакции, увеличения барьера слизистой оболочки или подавления кишечного воспаления.

Специальная Комиссия Международного Биологического Института в Европе по Питанию и Иммуитету Человека (The ILSI Europe Nutrition and Immunity Task Force) опубликовала свои работы по показателям измерения иммуномодуляции в исследованиях нарушения питания человека (Albers et al., 2005). Отчет описывает несколько показателей и методов для измерения иммунной реакции. Кроме того, в работе отмечается, что у здорового взрослого человека отклонения одних отдельно взятых показателей

могут не иметь медицинского значения. Отчет также вводит градацию показателей иммунной функции по их применимости. Наиболее подходящими показателями были признаны: 1) выделение вакциноспецифических антител и 2) аллергическая реакция отложенного типа после местного применения антигена для измерения общей иммунной функции организма. В случае иммунных показателей слизистой оболочки, в особенности при описании кишечной (кишечно-ассоциированной) иммунной функции, наиболее высокие оценки были отданы вакциноспецифическому секреторному иммуноглобулину A (sigA) и неспецифическому sigA в иммуноглобулинах слюны и стула. В заключение отчета отмечается, что

## L. rhamnosus GG является одним из наиболее изучаемых пробиотиков в мире.

«истинным тестом эффективности пищевого продукта или пищевого элемента, которому приписывается улучшение иммунной функции, является изменение частоты эпизодов заболеваний, а также тяжести и длительности симптомов инфекции, так как это является конечным результатом, имеющим наибольшую медицинскую значимость». Когда показатель не поддается подтверждению, отслеживание изменений в одном или нескольких аспектах иммунной функции может предоставить информацию о наиболее вероятном механизме вмешательства в диету.

*Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 5353103, LGG) является одним из наиболее изучаемых пробиотиков в мире. Широкие исследования в различных применениях проводились как среди добровольцев, так и с использованием лабораторных животных. *L. rhamnosus* GG был впервые выделен в организме человека в 1985 г. и применяется в продуктах питания с 1990 г.

Штамм имеет большую часть свойств, рекомендованных для оптимального пробиотика, включая прекрасную выживаемость и непостоянную колонизацию желудочно-кишечного тракта, которая основана на способности прикрепления к кишечному слою слизистой оболочки и эпителиальным клеткам. Успешное выделение штамма в образцах стула позволило провести исследования зависимости реакции от дозы препарата и, таким образом, найти оптимальную дозировку для использования в продуктах питания. Кроме того, в результате проведенных исследований было обнаружено, что *L. rhamnosus* оказывает положительное влияние на здоровье человека.

## 2.1 LGG® поддерживает иммунитет

### LGG® снижает заболеваемость кишечными инфекциями

Наибольшее количество исследований пробиотиков посвящено проблематике предотвращения желудочно-кишечных инфекционных заболеваний, таких как диарея. Большинство исследований проводились с участием детей, где результаты показали статистически значимый положительный эффект, выраженный в снижении длительности течения диареи при использовании таких штаммов, как *L. rhamnosus* GG.

В исследовании, проводившемся в Польше с участием детей, находившихся в стационаре по причинам, отличным от желудочно-кишечных инфекций, смешанные группы субъектов получали *L. rhamnosus* GG ( $6 \times 10^9$  КОЕ, два раза в день) и плацебо на протяжении своего пребывания в госпитале (Szajewska et al., 2001). Медсестры записывали частоту случаев диареи, а также тип стула. Во время периода диареи стул анализировался на наличие антигенов ротавируса. Прием *L. rhamnosus* GG снизил частоту

эпизодов острой диареи (33.3% против 6.7%, плацебо и *L. rhamnosus* GG соответственно,  $p=0.0002$ ). Несмотря на то что статистической разницы между группами с преобладанием антигена ротавируса в образцах стула не было выявлено (27.8% против 20%, плацебо и *L. rhamnosus* GG соответственно), среди детей из группы, принимавшей *L. rhamnosus* GG, случаи гастроэнтерита встречались реже из-за ротавируса (16.7% против 2.2%, плацебо и *L. rhamnosus* GG соответственно,  $p=0.02$ ) (рисунок 2).

Другое исследование проводилось в пригородных районах Перу, также с участием детей (Oberhelman et al., 1999). В данном случае *L. rhamnosus* GG ( $3.7 \times 10^{10}$  КОЕ в день) и плацебо доставлялись в капсулах, вместе с жидким вишневым желатином перед приемом препаратов. Препараты доставлялись на дом испытуемым детям шесть дней в неделю. Заболеваемость острой диареей в группе *L. rhamnosus* GG была ниже, чем в группе, принимавшей плацебо (5.21 против 6.2 эпизодов/ребенка/год,  $p=0.028$ ). Кроме того, в группе *L. rhamnosus* GG эпизодов аденовирусной инфекции было меньше в сравнении с группой, принимавшей плацебо (8 против 19,  $p=0.03$ ). Продолжительность приема препарата равнялась 15 месяцам, что также указывает: долговременное употребление *L. rhamnosus* GG не устраняет положительный

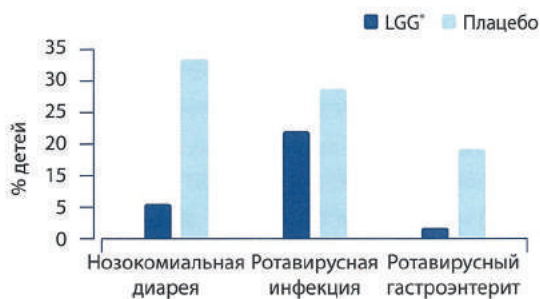


Рисунок 2. Эффективность *L. rhamnosus* GG ( $10^9$  КОЕ/день) в предотвращении нозокомиальной диареи среди новорожденных (Szajewska et al., 2001)

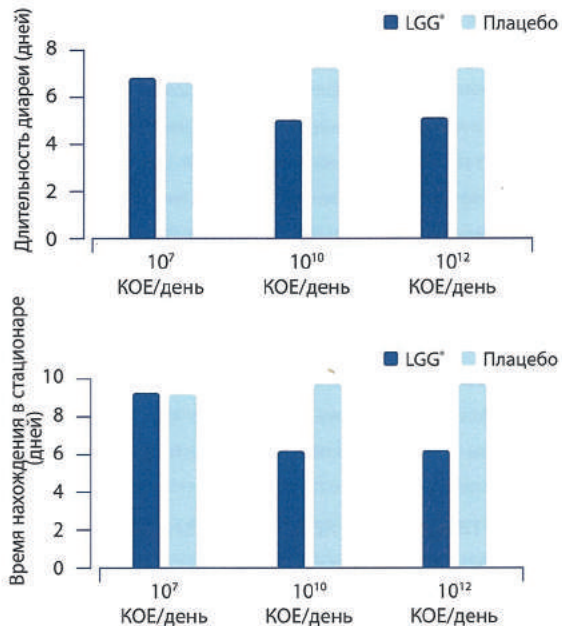


Рисунок 3. Воздействие *L. rhamnosus* GG на длительность острой диареи и время нахождения в стационаре среди детей (Basu et al. 2007 and 2009)

эффект.

В исследовании, проводившемся с участием индийских детей, страдающих диареей, две смешанные группы получали либо раствор для регидратации (oral rehydration solution, ORS) (ORS,  $n=185$ ), либо ORS с добавлением *L. rhamnosus* GG в форме порошка, содержащего  $10^{10}$  КОЕ ( $n=188$ ), либо ORS с добавлением *L. rhamnosus* GG в форме порошка, содержащего  $10^{12}$  КОЕ ( $n=186$ ) два раза в день, с минимальным курсом приема от 7 дней или до момента остановки диареи вместе с восполнением недостатка воды (Basu et al., 2009). Обе дозировки *L. rhamnosus* GG показали одинаковую эффективность в снижении частоты и длительности диареи, а также уменьшение срока пребывания в стационаре пациентов с острой диареей.

В аналогичном исследовании, также проводившемся в Индии, были задействованы 684 ребенка с диагнозом острой диареи, где испытуемые получали *L. rhamnosus GG* в меньшем объеме,  $10^7$  КОЕ, и полученные дозы культуры никак не повлияли на длительность пребывания в стационаре или частоту эпизодов диареи (Basu et al., 2007b) (рисунок 3). В случаях же устойчивых эпизодов диареи у 235 детей *L. rhamnosus GG* ( $10^7$  КОЕ) смог существенно снизить частоту стула и длительность течения заболевания (Basu et al., 2007a).

Дети в возрасте от 3 до 36 месяцев ( $n=571$ ), посещавших семейного педиатра в связи с острой диареей, были случайно разделены на две группы. Одна из них получала раствор для регидратации (контрольная группа), другая — аналогичный раствор, но с добавлением *L. rhamnosus GG* ( $10^9$  КОЕ); *Saccharomyces boulardii* ( $10^9$  КОЕ); *Bacillus clausii* ( $10^9$  КОЕ), смесь *L. delbrueckii var bulgaricus* ( $10^9$  КОЕ), *Streptococcus thermophilus* ( $10^9$  КОЕ), *L. acidophilus* ( $10^9$  КОЕ) и *Bifidobacterium bifidum* ( $10^8$  КОЕ); или *Enterococcus faecium SF68* ( $10^7$  КОЕ) (Canani et al., 2007). Средняя продолжительность заболевания была существенно меньше ( $p<0.001$ ) среди детей, получавших *L. rhamnosus GG* (78.5 часов) и смесь из четырех бактериальных культур (70.0 часов), чем у детей из контрольной группы, получавших только раствор для регидратации (115.0 часов). Через один день после первого приема пробиотиков частота стула существенно снизилась ( $p<0.001$ ) среди детей, принимавших *L. rhamnosus GG*, и тех, кто принимал смесь пробиотических культур, в сравнении с другими группами. Остальные препараты не затронули первичные результаты.

Исследование, проводившееся в Италии (Guarino et al., 1997), а также европейское мультидисциплинарное исследование (european multicenter study) (Guandailini et al., 2000) показали существенное влияние *L. rhamnosus GG* как при лечении

## Прием *L. rhamnosus GG* способен существенно снизить длительность острой диареи.

ротавирусной инфекции, так и в случаях, когда причина диареи была неизвестна. Аналогичное исследование, проведенное в Петровской больнице (Россия), также показало существенную разницу в пользу *L. rhamnosus GG*, несмотря на то что только у 27% пациентов причиной диареи был ротавирус. У примерно пятой части диарея была вызвана известной бактерией, и в половине случаев этиология была неизвестна (Шорникова и др., 1997). Таким образом, можно заключить, что *L. rhamnosus GG* эффективен не только при лечении ротавирусной диареи, но также и в некоторых случаях, когда этиология остается неизвестной. Результаты исследований по снижению риска острой диареи также соответствуют результатам культурно-специфического мета-анализа снижения длительности острой диареи среди детей при использовании *L. rhamnosus GG*. (Szajewska et al., 2007). Было проведено восемь смешанных контрольных исследований (RCT, randomized controlled studies) с участием 988 человек, преимущественно детей, помещенных в дневной стационар в связи с обезвоживанием. Прием *L. rhamnosus GG* существенно снизил длительность острой диареи в сравнении с плацебо (семь RCT, 876 детей, разница в среднем взвешенном -1.1 дней (95% доверительный интервал, ДИ -1.9 до -0.3), особенно в случаях, когда диарея была вызвана ротавирусом (разница в среднем взвешенном -2.1 дней, 95% ДИ -3.6 до -0.6), риск диареи >7 дней (одно RTC,  $n=287$ , относительный риск 0.25, 95% ДИ 0.09-0.75). Исследования с использованием ферментированных молочных продуктов с добавлением *L. rhamnosus GG* были исключены из публикации. Авторы, тем не менее, отметили, что исследования на ферментированных молочных продуктах подтверждают данные мета-анализа.

Также существует два исследования, оценивающих влияние приема *L. rhamnosus* GG на заболеваемость острой диареей среди взрослых путешественников. В первом исследовании перед поездкой в регионы с высоким риском заболеваемости острой диареей 820 туристам выдавались *L. rhamnosus* GG ( $2 \times 10^9$  КОЕ/день) или плацебо (Oksanen et al., 1990). В месте назначения присутствовал доктор, также участвовавший в проведении исследования, а данные собирались в виде опросника и отсылались обратно по возвращении. Прием пробиотика показал снижение эпизодов острой диареи только в одном из двух мест назначения (24% против 40%,  $p=0.04$  для недельной поездки), что отличается от суммарных результатов

всех участников (41% против 46%, не уточнено). В месте назначения, где наблюдались несущественные результаты, распределение групп по возрасту было неравномерно: возраст в группе, принимавшей плацебо, был выше, что потенциально могло повлиять на результаты. В другом исследовании заболеваемости диареей среди туристов риск заболеваемости отличался в зависимости от места назначения путешествия (Hilton et al., 1997). Смешанные группы взрослых ( $n=245$ ) получали либо *L. rhamnosus* GG ( $2 \times 10^9$  КОЕ/день), либо плацебо. Заболеваемость острой диареей в группе, принимавшей *L. rhamnosus* GG, была ниже, чем в группе, принимавшей плацебо (3.9% против 7.4%,  $p=0.05$ ).

## В заключение

Можно утверждать, что результаты многих исследований показывают, что *L. rhamnosus* GG снижает риск заболевания острой диареей среди детей. Исследования также показывают, что прием *L. rhamnosus* GG способен снизить длительность течения острой диареи в среднем на один день.

## LGG® снижает заболеваемость респираторными инфекциями

Продолжающиеся исследования показывают, что пробиотические культуры могут помочь в защите от респираторных инфекций и насморка. Влияние *L. rhamnosus* GG на снижение заболеваемости респираторными инфекциями изучалось в трех исследованиях с участием детей и одним – с участием взрослых спортсменов, готовившихся к марафону. Кроме того, было проведено пять клинических испытаний, исследующих влияние *L. rhamnosus* GG, принимаемого в комплексе с другими пробиотиками. Первое исследование было проведено с участием здоровых детей, посещающих дошкольные

образовательные учреждения (Hatakka et al., 2001). Всего в испытаниях принимали участие 513 детей из 18 учреждений г. Хельсинки, Финляндия, где они были разделены случайным образом на две группы, одна из которых получала *L. rhamnosus* GG, а другая – плацебо. Одна группа употребляла молоко, обогащенное *L. rhamnosus* GG ( $1-2 \times 10^8$  КОЕ/день), или обычное молоко при дневном приеме пищи, пять дней в неделю, в течение семи месяцев. Случайное разделение было проведено отдельно для детей младше 3 лет и детей от 3 лет и старше. Статистически значимой разницы в возрасте среди детей в группах выявлено не было, но при проведении сравнения внутри возрастных групп (со ступенью в один год) в группе, принимавшей *L. rhamnosus* GG, оказалось больше

детей старшего возраста. Таким образом, результаты были проанализированы с коррекцией по возрасту. Несмотря на то что число дней отсутствия по болезни, сообщенное родителями, было статистически незначительно ниже в группе *L. rhamnosus GG*, отсутствие в связи с прочими заболеваниями было ниже (4.9 против 5.8 дней/ребенок,  $p=0.03$ ; корректировка по возрасту  $p=0.09$ ) (рисунок 4). Кроме того, дети в группе *L. rhamnosus GG* не были подвержены симптомам респираторных заболеваний дольше на одну неделю с начала испытаний (4 нед. против 5 нед.,  $p=0.03$ ). Несмотря на то что разницы между симптомами респираторных заболеваний, сообщенными родителями, не было, в группе *L. rhamnosus GG*, согласно

### У детей, которые получали молочные продукты с *L. rhamnosus GG*, инфекционные заболевания встречались реже.

диагнозам терапевтов, наблюдалось меньше эпизодов осложнений (например, воспаления среднего уха) (относительная разница между группами — 17%), и для лечения инфекций дыхательных путей антибиотики применялись реже (относительное снижение — 19%).

В другом случайном, двойном слепом испытании с применением плацебо в дошкольном образовательном учреждении в Хорватии среди детей, принимавших 100 мл ферментированного молочного продукта с добавлением *L. rhamnosus GG* ( $10^9$  КОЕ) ( $n=139$ ), инфекционные заболевания респираторного тракта встречались реже, чем в группе, принимавшей плацебо ( $n=142$ ) (43% против 67.6%,  $p<0.001$ ) (рисунок 5) (Hojsak 2009a). У детей из группы, принимавшей плацебо, чаще наблюдались эпизоды желудочно-кишечной инфекции, однако разница не была статистически значима (22.5% против 14.4%,  $p=0.079$ ). Разница также не была выявлена и в отсутствие детей по

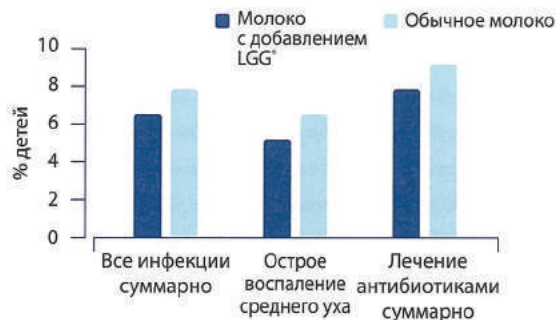


Рисунок 4. Воздействие молока с добавлением *L. rhamnosus GG* на инфекции, острое воспаление среднего уха, а также лечение антибиотиками среди детей, находящихся в дошкольных учреждениях (Hatakka et al., 2001)

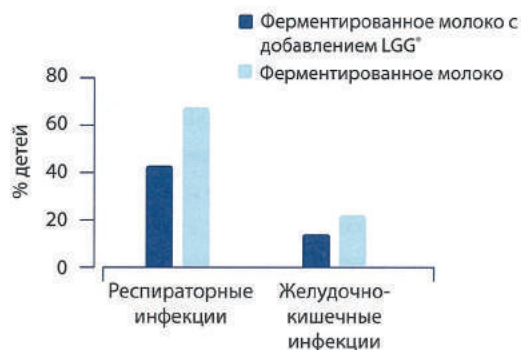


Рисунок 5. Воздействие молока с добавлением *L. rhamnosus GG* на инфекции среди детей, находящихся в дошкольных учреждениях (Hojsak et al., 2009a)

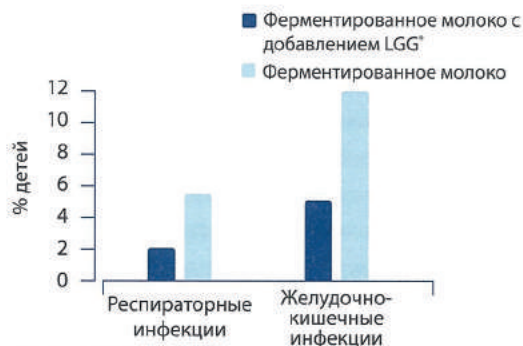


Рисунок 6. Воздействие молока с добавлением *L. rhamnosus GG* на инфекции среди детей, находящихся в стационаре (Hojsak et al., 2009b)



болезни ( $p=0.0.69$ ).

В детской больнице было проведено исследование воздействия *L. rhamnosus* GG на предотвращение нозокомиальной инфекции (Hojsak, 2009b). В данном случайном, двойном слепом испытании с применением плацебо 742 ребенка были случайным образом разделены на две группы, одна из которых получала 100 мл ферментированного молока, содержащего *L. rhamnosus* GG ( $10^9$  КОЕ), а другая тот же продукт, но без добавления бактерии. В группе *L. rhamnosus* GG наблюдалось существенное снижение риска заболевания желудочно-кишечной инфекцией (относительный риск [ОР] 0.4, 95% доверительный интервал [ДИ] 0.25-0.7, число больных, требующих лечения (number needed to treat (NNT)) 15, 95% ДИ 9-34) и респираторными инфекциями (ОР 0.38695% ДИ 0.18-0.85, NNT 30, 95% ДИ 16-159) по сравнению с группой, принимавшей плацебо (рисунок 6).

В еще одном исследовании, проведенном среди здоровых взрослых ( $n=119$ ), тренировавшихся на летний марафонский забег (Kekkonen et al., 2007), участники были разделены на две группы, одна из которых получала молочный напиток, обогащенный *L. rhamnosus* GG ( $4 \times 10^{10}$  КОЕ/день), а другая получала тот же напиток, однако без добавления пробиотика. Обе группы получали препараты в период тренировки (3 месяца) и в течение 4 недель после забега. Воздействия на частоту заболеваемости или длительность течения респираторных инфекций в период тренировок выявлено не было. Однако в группе *L. rhamnosus* GG в двухнедельный период после забега длительность расстройств желудочно-кишечного тракта была меньше (1 против 2.3 дней,  $p=0.046$ ). Влияние на заболеваемость респираторными инфекциями комбинаций пробиотиков, содержащих *L. rhamnosus* GG, изучалась в нескольких исследованиях. В случайном, двойном слепом испытании с применением плацебо исследовалась способность пробиотиков снизить риск

заболевания среди детей грудного возраста (Rautava et al., 2009). Исследование проводилось среди детей в возрасте до двух месяцев, посещавших детские консультации и питающихся молочной смесью. До достижения возраста 12 месяцев испытуемые ежедневно получали молочную смесь с добавлением пробиотических культур *L. rhamnosus* GG и *Bifidobacterium lactis* Bb-12 ( $n=32$ ) или плацебо ( $n=40$ ). В течение первых семи месяцев жизни у 22% детей, принимавших пробиотики, и у 50% детей, принимавших плацебо, наблюдались эпизоды острого воспаления среднего уха (соотношение риска (СР) 0.44 (95% ДИ 0.21, 0.90);  $p=0.014$ ), после чего 31% детей, принимавших пробиотики, и 60% детей, принимавших плацебо, были прописаны антибиотики (СР 0.52 (95% ДИ 0.29, 0.92);  $p=0.015$ ). В течение первого года жизни у 28% детей, принимавших пробиотики, и у 55% детей, принимавших плацебо, наблюдались хронические заболевания дыхательных путей (СР 0.51 (95% ДИ 0.27, 0.95);  $p=0.022$ ).

Детям младше трех лет, посещающим дошкольные образовательные центры, давали молочный продукт, содержащий *L. rhamnosus* GG, *Bifidobacterium lactis* ssp *animalis* Bb12 и *Lactobacillus acidophilus* La-5 или плацебо в течение семи месяцев (Smerud, 2008). Исследование не выявило никакого влияния комбинации пробиотиков на заболеваемость респираторными инфекциями, однако эпизоды желудочно-кишечных инфекций наблюдались реже, чем в группе, принимавшей плацебо (1.7 против 3.0 дней с симптомами,  $p=0.02$ ) (Smerud, 2008).

Также исследовалось влияние комбинации пробиотиков, содержащей *L. rhamnosus* GG, *Lactobacillus rhamnosus* LC705, *Bifidobacterium breve* 99 и *Propionibacterium shermanii* ssp. *Freudenreichii* JS на детей, склонных к заболеванию отитом, детей грудного возраста, склонных к аллергии, а также пожилых людей, находящихся в специализированных учреждениях по уходу. Среди детей, склонных к заболеванию

отитом (n=309), данная комбинация не смогла предотвратить как воспаление среднего уха, так и инфицирование носоглотки, однако наблюдалась тенденция снижения частоты хронических респираторных заболеваний (Hatakka et al., 2007b). Среди грудных детей (n=925), склонных к аллергии, в течение двухгодичного периода исследований было выяснено, что прием данной комбинации пробиотиков с добавлением 0.8 г галактоолигосахаридов снижает частоту заболеваемости респираторными инфекциями в сравнении

с группой, принимающей плацебо (среднее геометрическое: 3.7 против 4.2 эпизодов инфекции) (Kukkonen et al., 2008). Кроме того, в течение 6-месячного периода исследования антибиотики прописывались реже в симбиотической группе в сравнении с группой плацебо (23% против 28%). Однако среди пожилых участников, находящихся в специализированных учреждениях по уходу, данная комбинация пробиотиков не оказала никакого влияния на частоту эпизодов респираторной инфекции (Hatakka, 2007).

### Суммируя приведенную выше информацию

Среди детей *L. rhamnosus* GG показал эффективность в снижении частоты заболеваемости респираторными инфекциями, однако среди взрослых исследования предоставляют недостаточные данные, чтобы дать однозначное заключение. Влияние *L. rhamnosus* GG на заболеваемость респираторными инфекциями в составе комбинации пробиотиков менее ясно, чем влияние данной культуры, взятой отдельно, и для проверки результатов требуется проведение дальнейших исследований.

### LGG\* способен улучшить выработку антител при заболевании вирусной инфекцией

Положительное влияние *L. rhamnosus* GG на выработку антител во взаимодействии с обычной инфекцией исследовалось на примере вызванной ротавирусом диареи (Kaila et al., 1995; Kaila et al., 1992; Majamaa et al., 1995). Данные исследования проводились среди детей, помещенных в стационар в связи с острой диареей или обезвоживанием. На время пребывания они были разделены на две группы, одна из которых получала *L. rhamnosus* GG, а другая плацебо. Препараты давались после питья в виде ферментированного молочного напитка с добавлением *L. rhamnosus* GG или без него (Kaila et al., 1992), а также в виде лиофилизированного порошка (Kaila et al., 1995; Majamaa et al., 1995). Анализы крови брались при выдаче препаратов, спустя восемь дней после этого, а также

спустя 3-4 недели после госпитализации. Длительность диареи во время пребывания в госпитале была существенно меньше в группе, принимавшей *L. rhamnosus* GG (около одного дня), а также наблюдался существенный рост общего числа иммуноглобулино-секретирующих клеток в острой фазе инфекции во всех классах Ig, причем аналогичный результат показали все исследования. В анализах крови детей из группы, принимавшей *L. rhamnosus* GG, было выявлено существенно более высокое содержание В-лимфоцитов, вырабатывающих IgA-антитела против ротавируса, чем в анализах группы, принимавшей плацебо. Увеличение антиген-специфичных клеток, вырабатывающих IgA, было выявлено спустя три недели после инфицирования, чего, однако, не наблюдалось во время острой фазы, что указывает на необходимость присутствия определенного периода времени, требуемого для развития лимфоцитов. В двух исследованиях также было выявлено увеличение ротавирус-специфичного IgA

ответа и в сыворотках (Kaila et al., 1995; Majamaa et al., 1995). Результаты указывают на то, что антиген-специфичный ответ «слишком медленен», чтобы быть в состоянии помочь в случае диареи, вызванной ротавирусом, однако неспецифичный иммуноглобулиновый ответ может быть важным механизмом – также участвующим в снижении риска симптомов заболевания. Данное утверждение было показано в исследовании 2001 года Szajewska et al. В данном исследовании среди детей из группы *L. rhamnosus* GG и детей, принимавших плацебо, наблюдалось одинаковое количество эпизодов ротавирусной инфекции, однако случаи гастроэнтерита из-за ротавируса встречались реже в группе *L. rhamnosus* GG (16.7% против 2.2%,  $p=0.02$ ). Кроме того, улучшенный антиген-специфичный ответ способен увеличить защиту от повторного заболевания. Существуют указания на то, что *L. rhamnosus* GG способен увеличить выработку вакцино-специфичных антител после вакцинации. Первое исследование проводилось с участием детей грудного возраста, которым давали *L. rhamnosus* GG или плацебо в форме порошка в течение пяти дней вместе с пероральной ротавирусной вакциной (Isolauri et al., 1995). В группе *L. rhamnosus* GG существенно более часто наблюдался рост ротавирус-специфичных клеток, вырабатывающих антитела в IgM-классе в сравнении с плацебо (79% против 29%,  $p=0.02$ ), и более высокий уровень вакцино-специфичных клеток, вырабатывающих IgM в группе *L. rhamnosus* GG в сравнении с плацебо ( $p=0.02$ ). Сероконверсия в IgA-классе встречалась чаще в группе *L. rhamnosus* GG, чем в группе плацебо ( $p=0.05$ ), а также была выявлена тенденция к повышению уровня IgA и IgG антител в сыворотках среди участников, которым также давали *L. rhamnosus* GG при вакцинации ( $p=0.10$ ). Увеличение выработки антител против пероральной вакцины было также выявлено и среди взрослых, которым

давали либо обычное молоко, либо молоко с добавлением *L. rhamnosus* GG до и во время полиовирусной вакцинации (de Vrese et al., 2005). *L. rhamnosus* GG существенно повышает титры антител, нейтрализующих полиовирус (серотип полиомиелита 1  $p=0.048$ , серотип 2  $p=0.014$ , серотип 3  $p=н.у.$ ), а также формирование полиовирусно-специфичного IgA в сыворотке (серотип полиомиелита 1  $p=0.36$ , и серотип 2  $p=0.02$ , серотип 3,  $p=0.076$ ). Кроме того, была выявлена тенденция к увеличению образования IgG в сыворотке (серотип 1  $p=0.083$ , серотип 2  $p=0.291$ , серотип 3,  $p=0.211$ ). Результаты данного исследования показывают: усиливающее влияние *L. rhamnosus* GG не ограничивается образованием антител на инфекции, локализирующиеся исключительно в желудочно-кишечном тракте, но также распространяется и на весь организм.

### ***L. rhamnosus* GG способен улучшить выработку вакцино-специфичных антител после вакцинации**

Третье испытание с использованием вакцины было проведено с участием взрослых добровольцев (He et al., 2000). Участники были разделены случайным образом на две группы, одна из которых получала плацебо, а другая *L. rhamnosus* GG в форме порошка в течение семи дней с целью оценить усиливающий эффект вакцины *Salmonella typhi*. Все участники исследования нормально реагировали на вакцину, однако существенной разницы в числе IgA-, IgG- и IgM-секретирующих клеток между группами выявлено не было. Среди большого числа участников из группы *L. rhamnosus* GG наблюдалась тенденция к проявлению высокого количества вакцино-специфичных клеток, производящих антитела в классе IgA, однако разница была статистически не значима. Гуморальный ответ не измерялся.

В другом исследовании женщины, вынашивающие ребенка, в течение четырех недель перед родами принимали смесь из *L. rhamnosus* GG, *Lactobacillus rhamnosus* LC705, *Bifidobacterium breve* 99, *Propionibacterium shermanii* ssp. *freudenreichii* JS, а также галакто-олигосахариды или плацебо (Kukkonen et al., 2006). После рождения подверженные аллергии дети получали аналогичный комплекс препаратов в течение шести месяцев. Грудным детям были сделаны прививки против дифтерии, столбняка и коклюша в возрасте 3, 4 и 5 месяцев, а также конъюгат полисахарида Hib (H[аеmophilis]i[nfluenzae type]b polysaccharide conjugate). Уровень антител против дифтерии, столбняка и Hib IgG в сыворотке измерялся в возрасте 6 месяцев. В группе, принимавшей пробиотики, концентрация защитных антител к Hib (1 мкг/мл) происходила чаще, 16 из 32 (50%) против шести из 29 (21%) ( $p=0.020$ ), и геометрическое среднее (интерквартильный размах) концентрации Hib IgG имело тенденцию к увеличению 0.75 (0.15-2.71) мкг/мл в сравнении с группой плацебо, 0.40 (0.15-0.92) мкг/мл ( $p=0.064$ ). Исследования показали, что пробиотики не ослабляют реакцию антителами на дифтерию, столбняка или Hib и способны улучшить ответ на иммунизацию Hib.

## Влияние на проницаемость

Хронический прием противовоспалительных нестероидных лекарств повреждает слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и ведет к образованию язв. Проводились различные исследования защитного влияния кисломолочных напитков на вызванные индометацином изменения проницаемости слизистой оболочки. В кисломолочные продукты были добавлены живые или дезактивированные высокой температурой культуры *L. rhamnosus* GG, *L. helveticus* и *L. acidophilus* ( $>10^7$  КОЕ/г каждой) (Gotteland et al., 2001). Среди 16 взрослых субъектов

в случайном порядке было проведено четыре теста на проницаемость слизистой оболочки: 1) основной; 2) после приема индометацина; 3) после приема индометацина и после употребления кисломолочного напитка с живыми культурами в течение пяти дней; 4) после приема индометацина и после употребления кисломолочного напитка с дезактивированными культурами в течение пяти дней. Желудочная проницаемость определялась путем измерения сахара в моче, а кишечная — путем измерения выделения лактулозы/маннитола. Индометацин значительно снизил как желудочную, так и кишечную проницаемость. Кисломолочный напиток с живыми культурами *L. rhamnosus* GG существенно снизил аномальную проницаемость слизистой желудка, однако в слизистой кишечника аналогичный эффект не наблюдался. Напиток, содержащий дезактивированные культуры, не оказал никакого влияния.

Среди малавийских детей в возрасте от 3 до 5 лет ( $n=164$ ) проводились исследования показателей функционирования кишечника, а также проницаемости его слизистой оболочки (Gaalprin et al., 2005). Прием *L. rhamnosus* GG не показал никакого влияния на показатели функционирования или целостность, измеренную концентрацией сахара в моче, а также измерением лактулозы/маннитола (Sentongo et al., 2008). Однако исследование проводившееся среди пациентов, страдающих болезнью Крона ( $n=4$ ), в котором как участники, так и исследователи знали, какая группа принимает препарат, выявило, что ежедневное употребление *L. rhamnosus* GG в течение шести месяцев существенно снизило кишечную проницаемость (Gupta et al., 2000).

## Модуляция прочих показателей иммунной системы

Согласно анализам биопсии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки взрослых субъектов, *L. rhamnosus* GG, как правило, влиял на гены, задействованные в иммунной реакции и процессе воспаления (TBF- $\beta$ , также группа TNF, цитокины, синтаза оксида азота 1, дефенсин альфа1), апоптоза, клеточного роста и разделения (циклины, каспазы, онко-гены), клеточного сообщения (белки ICAM и интегрины), клеточного соединения (кадгерины), транскрипции и преобразования сообщений, что говорит о способности регулировать иммунную реакцию слизистой оболочки кишечника (Di Caro et al., 2005). Прием *L. rhamnosus* GG также сопровождался системными изменениями в функционировании иммунитета. Среди взрослых субъектов наблюдалось противовоспалительное действие *L. rhamnosus* GG, выраженное в снижении воспалительных факторов: чувствительного CRP, воспалительных цитокинов, а также воспалительных факторов, производных от липидов, в особенности лизофосфатидилхолин и сфингомиелин (Kekkonen et al., 2008b, Kekkonen et al., 2008c). Кроме того, согласно результатам другого исследования, также среди взрослых субъектов, *L. rhamnosus* GG снизил выделение способствующих воспалению цитокинов и увеличил выработку противовоспалительных цитокинов через

PBMC ex vivo (Schultz et al., 2003), что также наблюдалось среди пациентов с болезнью Крона (Braat et al., 2004). При вмешательстве человека *L. rhamnosus* GG существенно улучшил выработку фагоцитарных рецепторов CR1, CR3, Fc $\gamma$ RIII и Fc $\gamma$ R в нейтрофильных лейкоцитах среди здоровых взрослых субъектов, однако подавлял реакцию субъектов, имеющих сверхчувствительность к молоку (Pelto et al., 1998).

Среди детей, склонных к аллергии, *L. rhamnosus* GG, вероятнее всего, по-другому влияет на иммунную реакцию. Среди таких детей, в качестве механизма предотвращения атопических заболеваний, было предложено возбуждение иммунного ответа типа Th1, а также незначительное воспаление, измеряемое чувствительным CRP в сыворотке (Marschan et al., 2008; Viljanen et al., 2005b). Кроме того, *L. rhamnosus* GG способен снижать интенсивность воспаления в кишечнике и увеличивать фекальные IgA (Viljanen et al., 2005a). Также отмечается, что комбинация *L. rhamnosus* GG и *B. animalis* ssp. *Lactis* Bb12 способна ускорить созревание иммунитета слизистой оболочки среди детей грудного возраста, питающихся молочной смесью во время добавления в диету ребенка коровьего молока, что выражается в увеличении количества IgA-секретирующих клеток, а также увеличении растворимых врожденных микробных рецепторов sCD14 (Rautava et al., 2006).

### Суммируя приведенную выше информацию

*L. rhamnosus* GG способен увеличить как выработку антител, так и вакциносpezifических антител после вакцинации. *L. rhamnosus* GG также способен нормализовать кишечную проницаемость, однако для подтверждения результатов необходимы дополнительные исследования. *L. rhamnosus* GG влияет на реакцию иммунитета слизистой оболочки кишечника, что отражается в системных изменениях иммунной функции, таких как снижение количества воспалительных факторов.

## 2.2 Прочие области

### Аллергия

Доля атопических заболеваний в странах Запада увеличивается, и сейчас данное расстройство является самым распространенным заболеванием среди детей. Факторами, способствующими развитию подобного рода заболеваний, являются нарушенное функционирование барьера кожного эпителия и слизистой оболочки кишечника, а также регуляторных процессов иммунной реакции на антигены окружающей среды (Isolauri et al., 2008). В последние годы проводились специальные исследования способности пробиотиков противостоять дисфункции иммунологического барьера и барьера слизистой оболочки кишечника, связанного с аллергией. Исследования с использованием контрольной группы плацебо, проводившиеся среди случайным образом выбранных детей, страдающих атопической экземой, связанной с аллергией на молоко, показали, что интенсивность и длительность высыпаний на коже, а также субъективные симптомы значительно быстрее уходят в случае, если в элиминационной диете содержится культура *L. rhamnosus GG* (Majamaa et Isolauri, 1997). Интенсивность воспалительных процессов в кишечнике измерялась при помощи анализа содержания цитокинов в стуле. Было выявлено, что в группе, принимающей *L. rhamnosus GG*, фактор TNF-альфа снижался существенно более интенсивно, чем в группе, принимавшей плацебо, что указывает на ускорение восстановительных процессов после воспаления. В другом исследовании *L. rhamnosus GG* давался грудным детям, демонстрировавшим симптомы атопической экземы в период кормления грудью и не употреблявшим детского питания или специальных молочных смесей (Isolauri et al., 2000). Грудное молоко

было заменено высокогидрализованной сывороточной белковой молочной смесью с добавлением культур (*L. rhamnosus GG* или бифидобактерий) или той же смесью, однако без добавления пробиотиков. После двух месяцев такого режима питания симптомы атопической экземы существенно уменьшились в сравнении с группой, принимавшей плацебо. Кроме того, снизилось содержание воспалительного эозинофильного белка X в моче, тогда как содержание противовоспалительного фактора TGF-бета в сыворотке увеличилось, что указывает на более быстрое восстановление после воспаления. В аналогичных исследованиях, проводившихся среди грудных детей, страдающих атопическим дерматитом, *L. rhamnosus GG* не оказал никакого влияния на тяжесть течения заболевания (Brouwer et al., 2006; Folster-Holst et al., 2006; Gruber et al., 2007).

Для дальнейшего исследования влияния пробиотических культур на течение синдрома атопической экземы/дерматита (AEDS) среди грудных детей, имеющих аллергию на различные виды продуктов питания, а также выявления оптимальной комбинации пробиотиков, было проведено клиническое испытание с участием 230 грудных детей (Viljanen et al., 2005c). Дети были распределены по группам в случайном порядке, а смесь препаратов (*L. rhamnosus GG*, *L. rhamnosus LC705*, *Bifidobacterium breve 99* и *Propionibacterium shermanii ssp. freudenreichii JS*), *L. rhamnosus GG* или плацебо выдавалась слепым методом в течение 4 недель. Во всей группе средняя Шкала Тяжести Атопического Дерматита (SCORAD) (основание 32.5) снизилась на 65%, однако не было выявлено как непосредственной разницы между группами больных, так и после 4 недель лечения. Аналогичная ситуация была выявлена среди детей, страдающих СМА (cow's milk allergy — аллергия к белкам коровьего молока). Тем не менее среди детей с чувствительным IgE группа *L. rhamnosus GG* показала

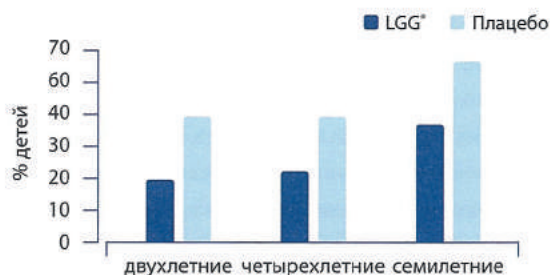


Рисунок 7. Соотношение 2-, 4- и 7-летних детей, страдающих атопической экземой (%), в основном и последующих исследованиях влияния *L. rhamnosus* GG (Kalliomäki et al. 2001, 2003 and 2007)

существенное снижение по вышеозначенной шкале в сравнении с группой, принимавшей плацебо: -26.1 против -19.8 ( $p=0.036$ ). Таким образом, был сделан вывод, что лечение с применением *L. rhamnosus* GG способно снизить тяжесть течения синдрома атопической экземы/дерматита среди детей с чувствительным IgE и не оказывает существенного влияния на детей с нечувствительным IgE. В этом исследовании также было продемонстрировано, что после лечения уровень IgA в фекалиях имел тенденцию к повышению среди детей, принимавших пробиотики, чем среди детей, принимавших плацебо (*L. rhamnosus* GG против плацебо,  $p=0.064$ ; комбинация пробиотиков против плацебо,  $p=0.064$ ). Кроме того, было отмечено снижение уровня антитрипсина в кале среди группы *L. rhamnosus* GG, чего не наблюдалось среди прочих групп, что говорит о способности *L. rhamnosus* GG облегчать течение кишечного воспаления среди грудных детей с симптомами AEDS или СМА (Viljanen et al., 2005a). Пробиотики также по-разному регулировали системный иммунный ответ, *L. rhamnosus* GG повысил выработку IFN-гамма в периферических мононуклеарных клетках крови среди детей, страдающих СМА, а также IgE-ассоциированным дерматитом, таким образом

## *L. rhamnosus* GG значительно снижает риск атопической экземы.

предоставляя полезные Th1 иммуномодуляторные сигналы, тогда как комбинация пробиотиков повысила выделение IL-4 (Pohjavuori et al., 2004). Среди детей с AEDS, ассоциированным с IgE, лечение с культурой *L. rhamnosus* GG вызвало повышенный уровень С-реактивного белка (CRP) в сравнении с группой плацебо ( $p=0.021$ ) (Viljanen et al., 2005b). Данному факту также сопутствовало повышение уровня IL-6 после лечения *L. rhamnosus* GG ( $p=0.023$ ), чего не наблюдалось при применении комбинации или плацебо. Применение комбинации, однако, вызвало увеличение уровня IL-10 в плазме ( $p=0.016$ ) (Viljanen et al., 2005b). На основании данных фактов был сделан вывод, что пробиотики вызывают выявляемое системно незначительное воспаление, которое может объяснить клинические эффекты пробиотиков среди больных AEDS и СМА (Viljanen et al., 2005b). При последующем анализе было выявлено, что грудные дети, получающие пробиотические культуры, имели повышенный уровень С-реактивного белка (CRP) в плазме ( $p=0.008$ ), общего количества IgA ( $p=0.016$ ), IgE ( $p=0.047$ ), а также IL-10 ( $p=0.002$ ) в сравнении с детьми из группы, принимавшей плацебо (Marschan et al., 2008). Увеличенный уровень CRP в плазме крови в возрасте 6 месяцев связывался со сниженным риском экземы (соотношение шансов (СШ) 0.41 (95% доверительный интервал (ДИ) 0.17-0.99),  $p=0.046$ ), так же как и сниженным риском аллергического заболевания (СШ 0.38 (95% ДИ 0.16-0.87),  $p=0.023$ ) в возрасте двух лет в случае регулирования с применением пробиотика. Связь CRP со сниженным риском экземы среди детей в возрасте двух лет поддерживает утверждение, что хроническое незначительное воспаление способствует успешной

защите от экземы, подчеркивая роль хронического контакта с микробами как иммуномодулятор, дающий защиту против аллергии (Marschan et al., 2008).

Для того чтобы понять, возможно ли предотвратить развитие аллергических заболеваний в раннем детстве путем регулирования желудочно-кишечной микрофлоры при помощи пробиотических культур, были отобраны семьи с высоким риском аллергии. 159 матерей в случайном порядке разделили на две группы, одна из которых принимала *L. rhamnosus* GG ( $10^{10}$  КОЕ), а другая — плацебо в виде капсул каждый день в течение 2-4 недель перед ожидаемой датой рождения ребенка (Kalliomaki et al., 2001). После родов препараты давались либо кормящей матери, либо ребенку в течение шести месяцев. Дети прошли клиническое обследование в возрасте двух лет, и уровень распространения атопической экземы среди группы *L. rhamnosus* GG составлял 23%, тогда как в группе плацебо аналогичный показатель составлял 46% (Kalliomaki et al., 2001). Полученный результат также был подтвержден путем проведения повторных клинических обследований спустя четыре и семь лет (рисунок 7) (Kalliomaki et al., 2003; Kalliomaki et al., 2007). В соответствии с моделью Кокса во время повторного исследования, проведенного спустя семь лет, риск заболевания экземой был существенно ниже в группе *L. rhamnosus* GG в сравнении с группой плацебо (СШ, 0.58; 95% ДИ, 0.35-0.94;  $p=0.027$ ) (Kalliomaki et al., 2007). Повторное исследование, проводившееся спустя два года, выявило, что прием *L. rhamnosus* GG не имел сколь-нибудь серьезного влияния на состав или количество кишечной микрофлоры (Rinnie et al., 2006). Однако было показано, что количество клеток, продуцирующих иммуноглобулин, было выше среди детей, чьи матери принимали *L. rhamnosus* GG, и показатели соотносились с содержанием sCD14 в молозиве, что дает основания предполагать позитивное влияние приема пробиотических культур во время

грудного вскармливания на формирование кишечного иммунитета (Rinnie et al., 2005). Кроме того, *L. rhamnosus* GG способствовал значительному увеличению уровня противовоспалительных факторов TGF-бета2 в грудном молоке в сравнении с группой плацебо (Rautava et al., 2002). В результатах исследований, проводившихся через четыре года, было также отмечено, что перинатальный прием пробиотиков безопасен, т.к. он не повлиял на соотношение массы тела к росту (the height of the height-for-weight) среди детей (Laitinen et al., 2005). В противоположность результатам исследования, проведенного Kalliomaki et al., при аналогичных клинических условиях и также при участии матерей с высоким риском заболевания аллергией, добавление в рацион *L. rhamnosus* GG ( $10^9$  КОЕ) не имело никакого влияния на заболеваемость атопическим дерматитом в возрасте двух лет в сравнении с группой плацебо (28% против 27.3%) (Kopp et al., 2008). В другом испытании исследовалась возможность предотвращения развития аллергических заболеваний путем приема пробиотических культур в раннем детстве. 1223 беременные женщины, вынашивающие детей с высоким риском заболевания аллергией, разделили случайным образом на две группы, одна из которых принимала препарат с пробиотической культурой, а другая - плацебо в течение периода от 2 до 4 недель перед родами (Kukkonen et al., 2007). Новорожденные получали тот же самый препарат (*L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* LC705, *Bifidobacterium breve* 99 и *Propionibacterium shermanii* ssp. *freudenreichii* JS) плюс галакто-олигосахариды ( $n=461$ ) или плацебо ( $n=464$ ) в течение шести месяцев. Прием пробиотиков в сравнении с плацебо существенно не повлиял на частоту всех аллергических заболеваний в возрасте двух лет, однако был в состоянии существенно снизить частотность эпизодов экземы, в частности атопической (Kukkonen et al., 2007). Прием пробиотиков



также показал тенденцию к увеличению количества IgA в фекалиях ( $p=0.085$ ), а также способствовал существенному повышению концентрации альфа1-антитрипсина ( $p=0.001$ ) в кале (Kukkonen et al., 2009). В возрасте пяти лет было подсчитано общее количество эпизодов аллергических заболеваний (экземы, аллергии на еду, аллергический ринит и астма), а также сенсibilизаций IgE (Kuitunen et al., 2009). Частота аллергических и IgE-ассоциированных аллергических заболеваний, а также сенсibilизации в группе, принимавшей пробиотики, и в группе, принимавшей плацебо, была аналогичной. Однако среди детей, рождение которых требовало кесарева сечения и которые находились в группе, принимавшей пробиотики, было отмечено меньше случаев IgE-ассоциированной аллергии (Kuitunen et al., 2009). Таким образом, употребление пробиотиков в перинатальный период не имело превентивного влияния на заболеваемость аллергией в возрасте до пяти лет среди матерей и детей с высоким риском аллергии. Защитное влияние наблюдалось только среди детей, рождение которых требовало кесарева сечения.

Лечение аллергии на продукты питания пробиотическими культурами среди детей младшего возраста показало достаточно перспективные результаты, и было проведено исследование с целью выявить аналогичное влияние среди подростков и молодых людей, подверженных аллергии на березовую пыльцу и яблоки (Helin et al., 2002). В начале и в

конце сезона цветения березы было проведено открытое исследование, где участникам предложили употребить в пищу яблоки. Пациенты были случайным образом распределены по группам, одна из которых получала *L. rhamnosus* GG, а другая — плацебо в течение 2.5 месяца перед началом сезона цветения, в течение 1 месяца во время цветения и 2 месяца после окончания сезона. *L. rhamnosus* GG не показал способности облегчить течение заболевания или снизить потребность в употреблении медикаментов как во время, так и 2 месяца после сезона (Hellin et al., 2002). Тем не менее спустя 5 месяцев в группе *L. rhamnosus* GG уровни rBet v1 и rMal d1-специфичных IgA возросли по отношению к контрольным замерам в начале в сравнении с плацебо ( $p=0.02$ ). Сравнение уровней rBet v1-специфичных IgE сыворотки среди групп не выявило разницы. Среди группы *L. rhamnosus* GG в слюне субъектов было выявлено положительное соотношение rBet v1-специфичных IgE со стимулированным общим IgA ( $p=0.04$ ) и IgG ( $p=0.003$ ). В группе плацебо было выявлено отрицательное соотношение rBet v1-специфичных IgE со стимулированным уровнем rBet v1 и rMal d1 IgA, а также IgG ( $p=0.02$  и  $p=0.03$  соответственно). Таким образом, было заключено, что *L. rhamnosus* GG оказал иммуностимулирующее воздействие на слизистую оболочку ротовой полости, наблюдаемое в увеличении уровня аллергеноспецифических IgA в слюне (Pirainen et al., 2008).

## Суммируя приведенную выше информацию

Прием *L. rhamnosus* GG помогает смягчить симптомы атопической экземы и воспаления в желудочно-кишечном тракте. *L. rhamnosus* GG также может способствовать снижению риска развития атопических заболеваний, так как, по результатам исследования, отслеживавшего состояние участников в течение семи лет, у детей, принимавших *L. rhamnosus* GG, случаи экземы наблюдались реже.

## Здоровье полости рта

Бактерии семейства *Lactobacillus* достаточно распространены в полости рта, однако, как правило, их причисляют к потенциальным кариогенам, развивающимся вместе с *Streptococcus mutans*. Тем не менее исследования, проводившиеся *in vitro*, показали, что *L. rhamnosus* GG сбрасывают сахарозу и лактозу медленно или вообще не участвуют в этом процессе (Saxelin, 1997), а также подавляют рост группы стрептококков *Streptococcus mutans*, являющихся бактериальным показателем зубного кариеса (Meurman et al., 1995). В прошедшем десятилетии эти открытия привели к проведению нескольких клинических испытаний влияния *L. rhamnosus* GG на здоровье полости рта, включая исследования факторов риска заболевания зубным кариесом, распространенности грибков *Candida* в полости рта, а также повышенного слюноотделения. Долговременное влияние *L. rhamnosus* GG на риск заболевания кариесом среди детей исследовался в контролируемом плацебо смешанном испытании, проводившемся в 18 центрах дневного ухода за детьми младшего возраста в Финляндии (Näse et al., 2001). В течение семи месяцев, пять раз в неделю, детям во время ежедневных приемов пищи давали порции пастеризованного молока с добавлением *L. rhamnosus* GG ( $5 \cdot 10^6$  КОЕ/мл) или плацебо в виде обычного молока. Состояние полости рта участников было зафиксировано в начале исследования, а также в конце 7-месячного срока проведения испытания. Риск кариеса оценивался на основе количества разрушенных, отсутствующих или запломбированных зубов с учетом первоначальных показателей кариеса и количества *Streptococcus mutans* в слюне-дентальных пробах зубного налета. Результаты показали снижение показателей риска в группе *L. rhamnosus* GG, где он был на 44% (Соотношение шансов (СШ)=0.56,

$p=0.01$ ) ниже, чем в группе плацебо.

Количество микрофлоры, вызывающей кариес в слюне среди взрослых, оценивалось в двойном слепом смешанном испытании с применением плацебо, продолжавшемся в течение трех недель и с участием 74 субъектов (Ahola et al., 2002). Во время испытания участникам предлагалось употребление сыра,  $5 \times 15$  г/день, либо с добавлением *L. rhamnosus* GG и *L. Rhamposus* LC705 ( $1 \cdot 2 \times 10^7$  КОЕ/г каждой культуры), либо без добавления культур (плацебо). Обследование полости рта участников проводилось как в начале исследования, так и по его окончании. Перед испытанием, после него и в последующий трехнедельный период проводились замеры объема стимулированного слюноотделения, буферности и количества *Streptococcus mutans* в слюне, а также дрожжевых грибков и лактобацилл. Несмотря на то что никакой статистически значимой разницы между группами выявлено не было, в группе *L. rhamnosus* GG в конце испытаний и в последующий трехнедельный период наблюдалось значительное снижение количества *Streptococcus mutans* в сравнении с контрольной группой ( $p=0.05$ ). Кроме того, была выявлена логарифмическая регрессионная зависимость, которая указывает, что употребление пробиотиков способствует снижению риска, связанного с высокими уровнями *S. mutans* (СШ=0.37, 95% ДИ 0.08-1.75,  $p=0.21$ ) и грибков в слюне (СШ=0.40, 0.09-1.71,  $p=0.22$ ).

Хронические заболевания, прием медикаментов, недостаточная гигиена полости рта, пониженное слюноотделение, а также пониженная активность иммунной системы делают пожилое население особенно уязвимым к инфекциям, вызываемым грибом *Candida*. Колонизация данного грибка может протекать асимптоматически, однако чрезмерный рост колоний может привести к развитию кандидоза, сопровождаемого

различными типами повреждения слизистой рта и другими симптомами. Было проведено двойное слепое смешанное испытание с применением плацебо, продолжавшееся в течение 16 недель, с целью выявить влияние *L. rhamnosus* GG в комплексе с различными пробиотическими культурами на распространенность *Candida* среди людей пожилого возраста (Hattaka et al., 2007a). Во время испытания 276 лицам пожилого возраста было предложено употреблять 50 г/день сыра с добавлением комплекса культур (*L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* LC705 и *Propionibacterium shermanii* ssp. *freudenreichii* JS,  $10^7$  КОЕ/г каждой культуры) или обычный сыр в том же объеме. В

группе, принимавшей пробиотики, количество *Candida* снизилось с 30% до 21% (снижение составило 32%), тогда как в контрольной группе этот показатель возрос от 28% до 34%. Согласно замерам первичных результатов, распространенность высокого показателя грибка в слюне ( $>10^4$  КОЕ/мл) в группе, принимавшей пробиотики, было продемонстрировано 75% (СШ=0.25, 95% ДИ 0.10-0.65,  $p=0.004$ ) снижение риска в сравнении с контрольной группой. Кроме того, в группе, принимавшей пробиотики, риск пониженного слюноотделения снизился на 56% (СШ=0.44, 95% ДИ 0.19-1.01,  $p=0.05$ ).

## В заключение

*L. rhamnosus* GG показал возможность снижения риска возникновения зубного кариеса, а также в комбинации с другими культурами показал возможность снижения распространенности *Candida* и пониженного слюноотделения среди лиц пожилого возраста.

## Ревматоидный артрит

Лечение пациентов, страдающих ревматоидным артритом, при помощи пробиотиков является достаточно интересной областью исследования, где *L. rhamnosus* GG показал положительные результаты в предварительных исследованиях. Проведенные более десяти лет назад исследования (Malin et al., 1996,1997) показали, что кратковременный прием (10 дней) *L. rhamnosus* GG среди детей, страдающих хроническим артритом, способен нормализовать высокую активность энзимов уреазы в стуле, что указывает на дисбаланс кишечной микрофлоры. Предварительные результаты указывали на то, что *L. rhamnosus* GG может иметь положительное влияние на лечение пациентов с хроническим артритом. В более позднем

исследовании влияние *L. rhamnosus* GG на здоровье пациентов, больных ревматоидным артритом, измерялось в двойном слепом смешанном испытании с применением плацебо (Hattaka et al., 2003). В конце исследования, длившегося один год, была выявлена тенденция к уменьшению количества ослабленных или воспаленных суставов в группе *L. rhamnosus* GG в сравнении с контрольной группой. Активность артрита имела тенденцию к большему снижению в группе *L. rhamnosus* GG, и пациентам из этой группы требовалось принимать меньше медикаментов для лечения ревматоидного артрита. Тем не менее из-за ограниченного числа участников полученные результаты не были статистически значимыми, однако тенденция прослеживалась явно.

## В заключение

*L. rhamnosus* GG показал положительные результаты в лечении ревматоидного артрита в предварительных исследованиях, однако для подтверждения выявленных тенденций требуется проведение дальнейших клинических испытаний.

## Муковисцидоз

На тему лечения муковисцидоза с использованием пробиотических культур было проведено относительно небольшое количество исследований. *L. rhamnosus* GG показал положительные предварительные результаты в трех клинических испытаниях. В пилотном исследовании, (Bruzesse et al., 2004) было обнаружено, что *L. rhamnosus* GG смягчал воспаления в желудочно-кишечном тракте среди детей, страдающих муковисцидозом: в особенности концентрация кальпротектина и окиси азота снизилась после четырех недель приема препарата в сравнении с контрольной группой. Дальнейшие предварительные исследования той же итальянской группы ученых выявили, что ежедневный прием *L. rhamnosus* GG в течение шести месяцев значительно снизил частоту

легочных инфекций и помещения в стационар (Bruzesse et al., 2007). Данное смешанное перекрестное испытание с использованием плацебо проводилось среди детей, средний возраст которых составлял 13.2 года. Результаты данного исследования указывали на то, что *L. rhamnosus* GG способен задержать ухудшение респираторных функций, а также то, что существует взаимосвязь между кишечным воспалением и воспалением дыхательных путей. В недавнем пилотном исследовании (Pina et al., 2008) было показано улучшение функции желудочно-кишечного тракта при двухразовом ежедневном приеме *L. rhamnosus* GG в течение двух недель. Тринадцать из двадцати пациентов, страдающих муковисцидозом (81.3%), почувствовали улучшение состояния пищеварительной системы и стула.

## Суммируя приведенную выше информацию

*L. rhamnosus* GG показал положительные результаты в лечении муковисцидоза в предварительных исследованиях, однако, прежде чем можно будет дать однозначное заключение, требуется проведение более масштабных клинических испытаний.

## 2.3 Механизм действия

Механизм действия *L. rhamnosus* GG объясняется в многочисленных исследованиях, проведенных как экспериментально, так и *in vitro*. Данные исследования объясняют, каким образом *L. rhamnosus* GG способен регулировать иммунный ответ, снижая, таким образом, частоту как желудочно-кишечных, так и респираторных инфекций (рисунок 8). Проведенные экспериментальные исследования с участием животных демонстрируют, что прием *L. rhamnosus* GG снижает рост введенного патогена в желудочно-кишечном тракте, транслокацию кишечных бактерий в ткани и внутренние органы, а также улучшает иммунную реакцию животных (Hudault et al., 1997; Lee et al., 2000; Naaber et al., 1998; Sherman et al., 2004; Wagner et al., 2000; Wagner et al., 1997a). Улучшение иммунного ответа частично объясняет нормализацию/укрепление кишечного барьера слизистой оболочки, который, как было показано, препятствует транслокации бактерий в ткани (Kirjavainen et al., 1999; Negretti et al., 1997; Wagner et al., 2000; Wagner et al., 1997b). Одним из потенциальных механизмов *L. rhamnosus* GG, препятствующих перемещению бактерий, является тот факт, что данная культура способствует нормализации поврежденного барьера слизистой оболочки. Как ротавирус, так и коровье молоко увеличили проходимость интактного белка сквозь слизистую оболочку тонкой кишки, однако сопутствующий прием *L. rhamnosus* GG противодействовал нарушению работы механизма проводимости (Isolauri et al., 1993a; Isolauri et al., 1993b). Кроме того, также увеличилось и число клеток, производящих антитела (Isolauri et al., 1993a; Isolauri et al., 1993b). Экспериментальные исследования и исследования, проведенные в искусственных условиях, указывают, что *L. rhamnosus* GG способен вырабатывать

Наличие структуры пили в *L. rhamnosus* GG может иметь важное значение для прикрепления к кишечному шлямму человека, а также объяснить иммуностимулирующее влияние.

специфические белки, оказывающие влияние на целостность клеток слизистой оболочки, а также на скорость их апоптоза и размножения (Mack et al., 2003; Mack et al., 1999; Seth et al., 2008; Tao et al., 2006; Yan et al., 2007). Введение *L. rhamnosus* GG моноассоциированным (mono-associated) лабораторным крысам показало увеличение производства клеток эпителия как в тонкой, так и в толстой кишке, согласно показаниям митотического индекса, количества клеток кишечной слизи, глубины слизи, а также высоты и количества эпителиальных клеток на ворсинках (Banasaz et al., 2002). Несмотря на то что *L. rhamnosus* GG показал способность к прикреплению к эпителиальным клеткам кишечника моноассоциированных мышей, также была продемонстрирована неспособность культуры к ухудшению состояния слизистой оболочки кишечника, что является важным показателем безопасности (Ruseler-van Embden et al., 1995). Среди первичных лейкоцитов человека *L. rhamnosus* GG способен стимулировать выработку и экспрессию про-воспалительных цитокинов типа Th-1 - TNF-альфа, IL-1бета, IL-6 и IL-18 в мононуклеарных клетках периферической крови, но не цитокинов типа Th-2 IL-4, а также относительно мало IL-10 (Kekkonen et al., 2008a; Miettinen et al., 1998; Miettinen et al., 1996). *L. rhamnosus* GG также способен задействовать фактор транскрипции NF-κB, являющийся центральным активатором врожденного иммунного ответа, а также толл-подобных рецепторов TLR1 и TLR2, которые являются посредниками в процессе

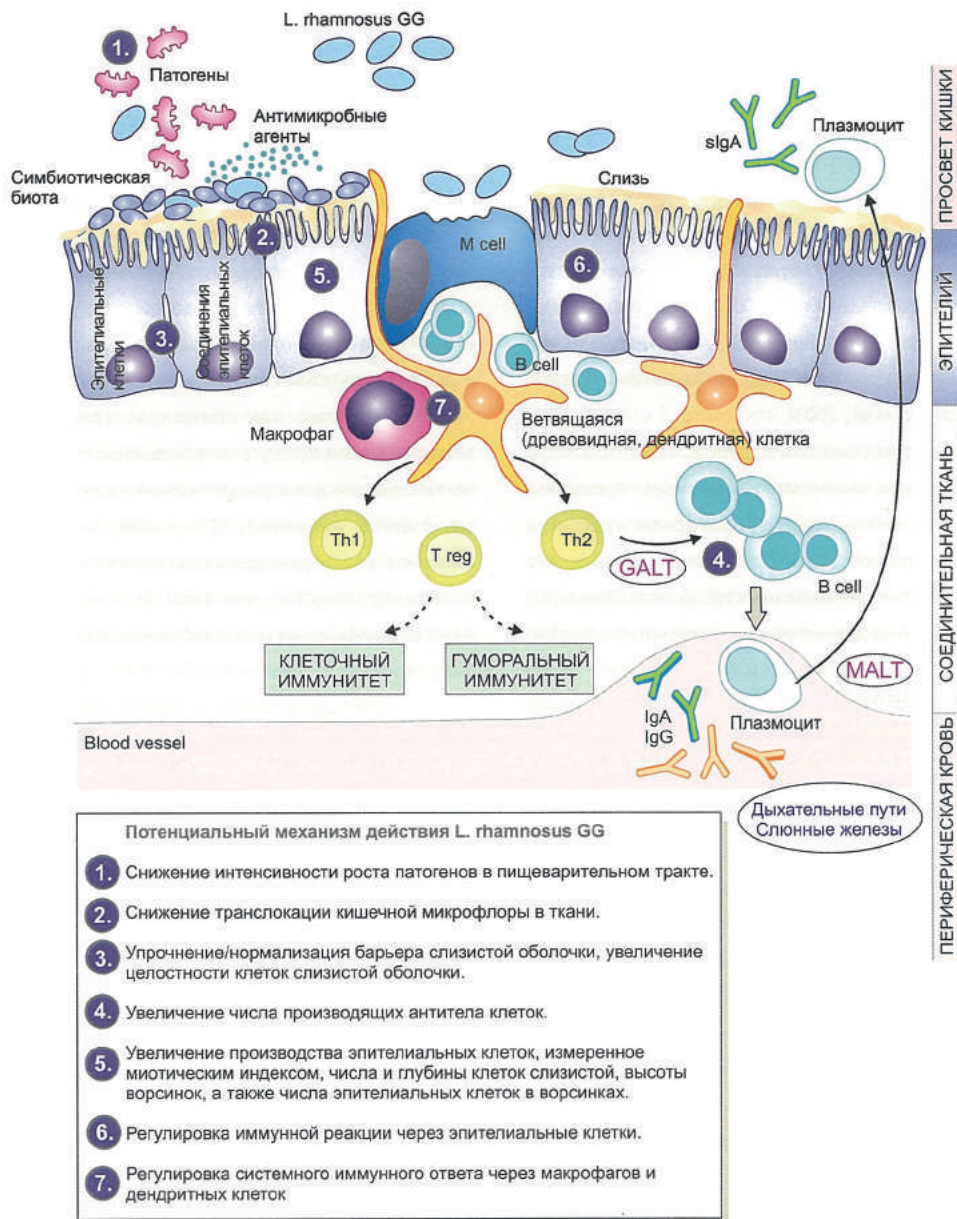


Рисунок 8. Ключевые элементы кишечного барьера и потенциальный механизм действия *L. rhamnosus* GG

узнавания бактерий и клеточной сигнализации (Miettinen et al., 2000). *L. rhamnosus* GG узнается рецептором TLR2 (Miettinen et al., 2008) и, таким образом, способен вызвать каскад иммунологических процессов в клетках кишечного эпителия и/или антиген-презентирующих клетках. *L. rhamnosus* GG способен регулировать системный иммунный ответ через эпителиальные клетки (Lopez et al., 2008; Wallace et al., 2003; Zhang et al., 2005), а также через подлежащие специализированные антиген-презентирующие макрофаги и дендритные клетки (Latvala et al., 2000; Veckman et al., 2003).

Известно, что хромосомальная ДНК *L. rhamnosus* GG обладает особенным, высокоиммуногенным строением, что стимулирует лейкоциты лабораторных грызунов и человека *in vitro* (Iliev et al., 2005), а также подавляет продуцирование OVA-специфичных IgE *in vitro* (Iliev et al., 2008). Данные исследования показывают, что не только

*L. rhamnosus* GG, но также и компоненты его структуры имеют иммуномодуляторное воздействие. Для исследования процессов функционирования *L. rhamnosus* GG было проведено секвенирование полной последовательности его генома как одного из первых пробиотиков. Его геномная последовательность, состоящая из 3.0 Mbp, сравнивалась с аналогичным по размеру геномом *L. rhamnosus* Lc705 (Kankainen et al., 2009). Исследование выявило ранее неизвестное наблюдение волосковых структур (*pili structure*) в пробиотических лактобациллах (рисунок 9). Было заключено, что присутствие подобных структур является необходимым для прикрепления к слизистой оболочке кишечника человека, что также может объяснить иммуностимулирующее воздействие *L. rhamnosus* GG, поскольку известно, что пили группы грампозитивных патогенов обладают иммуностимулирующим влиянием.

## В заключение

Несмотря на то что экспериментальные исследования и исследования, проведенные в искусственных условиях, не могут быть напрямую экстраполированы на человека, они, тем не менее, в состоянии показать, что *L. rhamnosus* GG подавляет рост патогенной флоры и препятствует их транслокации в кровотоки и внутренние органы, улучшает как системный, так и локальный иммунный ответ, а также стабилизирует барьер слизистой оболочки во время инфекции, снижая, таким образом, длительность и тяжесть ее течения.

## 2.4 Дозировка и матрица

При обсуждении положительного влияния пробиотиков на организм обязательно следует учитывать дозировку пробиотической культуры. До недавнего времени считалось, что продукт-матрица, вместе с которым употребляется пробиотик (например кисломолочный продукт или капсула), имеет большое значение при оценке адекватной дневной нормы пробиотической культуры.

Таким образом, было заключено, что все конечные продукты должны проходить клинические испытания.

Теперь, однако, повторение клинических исследований с идентичными выходными параметрами, но в различных матрицах не считается обязательным, если достаточная для конкретного положительного эффекта дневная норма известна, а параметры выживаемости пробиотической культуры в различных матрицах адекватно описаны. Извлечение пробиотической культуры из образцов

фекалий после потребления пробиотика в разных матрицах может считаться адекватным описанием выживаемости и закрепления пробиотика в желудочно-кишечном тракте – а также доказательством аналогичных положительных эффектов на здоровье носителя.

Адекватная норма *L. rhamnosus* GG, вне зависимости от формы конечного продукта, может быть включена в сбалансированную ежедневную диету. *L. rhamnosus* GG достигает своего целевого сайта прикрепления в желудочно-кишечном тракте; он способен выжить в кишечной среде и осуществить прикрепление к слою слизистой оболочки кишечника и клеткам эпителия, что было продемонстрировано в образцах ткани, взятых во время и после употребления (Alander et al., 1999). Было показано, что *L. rhamnosus* GG обнаруживается в фекалиях при употреблении с различными типами продуктов питания, например, йогуртом, сыром, а также в виде капсул (Saxelin et al., 2009), таблеток, покрытых оболочкой, или при добавлении в молоко (Saxelin et al., 1993).

Кроме дозировки пробиотической культуры, важно также учитывать и показания к применению, поскольку существуют указания на то, что ежедневная норма зависит от состояния здоровья пациента. Нижний порог ежедневной нормы, который смог оказать положительное влияние на здоровье, составляет  $1 \times 10^8$  КОЕ/день. Положительное влияние на здоровье этой дозы продемонстрировано в исследованиях, посвященных респираторным инфекциям (Hattaka et al., 2001), а также кариесу (Näse et al., 2001) среди детей, употреблявших обогащенное *L. rhamno-*

**Достаточная для положительного влияния ежедневная норма *L. rhamnosus* GG находится между  $10^8$  и  $10^{10}$  КОЕ/день, в зависимости от рассматриваемого выходного параметра.**

*sus* GG молоко; также в исследованиях, посвященных хронической диарее среди детей, употреблявших раствор для регидратации, содержащий *L. rhamnosus* GG в виде порошка (Basu et al., 2007a). Кроме того, относительно низкая доза *L. rhamnosus* GG ( $6 \times 10^9$  КОЕ/день в виде порошка, растворенного в молоке или молочной смеси) продемонстрировала эффективность при лечении легкой диареи, не требующей помещения в стационар (Guarino et al., 1997). Однако аналогичные ежедневные дозы ( $1 \times 10^8$  КОЕ, растворенных в жидкости для регидратации, или  $1 \times 10^9$  КОЕ, растворенных в любой жидкой или кашеобразной пище, соответственно) оказались недостаточными для лечения острой диареи (Basu et al., 2007b; Misra et al., 2009). Данные результаты указывают на зависимость ежедневной дозировки от рассматриваемого выходного параметра. Также было продемонстрировано, что значительно более высокая доза *L. rhamnosus* GG ( $2 \times 10^{12}$  КОЕ/день, растворенная в жидкости для питья) не приводит к увеличению положительного эффекта относительно ежедневной «нормы» в  $2 \times 10^{10}$  КОЕ/день среди детей, страдающих острой диареей. Обе дозировки показали одинаковую эффективность (Basu et al., 2009).

## В заключение

При обсуждении положительного влияния *L. rhamnosus* GG на здоровье важно учитывать ежедневную норму пробиотика, а также рассматриваемые выходные параметры. Наименьшая доза *L. rhamnosus* GG, оказывающая положительное влияние на здоровье в клинических испытаниях, составляет  $1 \times 10^8$  КОЕ/день. Тем не менее требуется проведение дальнейших испытаний с целью выявления оптимальной дозировки при различных состояниях здоровья среди взрослых и детей.







Рисунок 9. *L. rhamnosus* GG и фимбриальные структуры.  
Опубликовано с любезного разрешения Antoni Hendriks,  
Matti Kankainen и Willem M. de Vos – университеты г. Утрехта,  
Хельсинки и Вагенинген

## 2.5 Безопасность

Безопасность употребления *L. rhamnosus* GG изучалась более обширно, чем безопасность любой другой пробиотической культуры. *L. rhamnosus* GG (выделенный у взрослого субъекта) имеет обширную историю безопасного использования в пище, где он применяется с 1990 года. У пробиотической культуры *L. rhamnosus* GG нет групп риска. Безопасность применения *L. rhamnosus* GG неоднократно описана в экспериментальных и клинических исследованиях. *L. rhamnosus* GG применялся в многочисленных клинических испытаниях, среди больных и здоровых лиц, в различных возрастных группах (пожилые, зрелые, дети, грудные и недоношенные дети) без возникновения каких-либо неблагоприятных побочных эффектов (Dani et al., 2002; Salminen et al., 2004). Обширные эпидемиологические исследования показали, что резкое увеличение употребления данной культуры не ведет к увеличению количества изолятов *Lactobacillus* или *L. rhamnosus* в образцах крови (Salminen et al., 2002), и выделить определенную группу риска среди пациентов с нарушениями иммунитета не представляется возможным (Salminen et al., 2004). Недавно опубликованный руководящий документ европейской педиатрической ассоциации рекомендует применение *L. rhamnosus* GG при лечении диспептических заболеваний среди детей (Guarino et al., 2008). Европейская экспертная группа в области медицины, кроме того, в своем отчете заключила, что пробиотик является безопасным, и, основываясь на

## Безопасность употребления *L. rhamnosus* GG изучалась более обширно, чем безопасность любой другой пробиотической культуры.

доступных на данный момент сведениях, необходимости в ограничении его использования для каких-либо групп потребителей не имеется (Floch et al., 2008).

*Lactobacillus rhamnosus* получила документально подтвержденный статус безопасности (Qualified Presumption of Safety, QPS) от научного комитета европейской комиссии по лекарствам и продуктам питания (EFSA Scientific Committee). Согласно данным управления по контролю за продуктами и лекарствами США (U.S. FDA), использование *L. rhamnosus* GG в детских молочных смесях не несет никакого риска для здоровья (<http://cfasan.fda.gov/~rdb/opagras1.html>). Чрезмерное употребление *L. rhamnosus* GG также не выявило никакого отрицательного влияния на здоровье.

*L. rhamnosus* GG чувствителен к большинству антибиотиков, применяемых в клинической практике. *L. rhamnosus* GG, так же как и все культуры *L. rhamnosus*, устойчив к ванкомицину, однако резистентные гены (resistance genes) отличаются от трансферных генов (transferable genes) (которые, как правило, локализуются в плазмидах) и находятся в хромосоме. *L. rhamnosus* GG не является носителем плазмид, которые способны распространять трансферные гены (Tynkkynen et al., 1998).

### В заключение

Безопасность употребления *L. rhamnosus* GG изучалась более обширно, чем безопасность любой другой пробиотической культуры. *L. rhamnosus* GG имеет обширную историю безопасного использования в пище, и безопасность данной культуры неоднократно описывалась в экспериментальных и клинических исследованиях.

### 3. Здоровье желудочно-кишечного тракта – воздействие LGG® Extra на здоровье

Гиппократ, отец западной медицинской науки, отмечал важность нормального функционирования пищеварительной системы, говоря, что «здоровье живет в кишечнике». Мы все хотим испытывать ощущение комфорта в кишечнике, однако это просто состояние, характеризующее отсутствием симптомов (Cummings et al., 2004).

Желудочно-кишечный тракт населяет достаточно большая и разнообразная популяция микрофлоры. Известно, что существуют важные симбиотические отношения между комменсальной микрофлорой и ее носителем, которые во многом влияют на наше здоровье. На число и тип бактерий влияют такие факторы, как среда, возраст, пол и, естественно, прием антибиотиков. Нормальная, или «сбалансированная», микрофлора определяется, главным образом, сахаролитическими бактериями, основой которых является значительное число бифидобактерий и лактобацилл (Cummings et al., 2004). Относительно недавно стал возможным более подробный анализ микрофлоры через прямое извлечение ДНК из продуктов жизнедеятельности вида и культурно-специфический

**Здоровье желудочно-кишечного  
тракта – это то, чего желаем мы все,  
хотя это просто отсутствие всяких  
симптомов.**

анализ с использованием техник высокого проникновения для полного анализа ДНК микробиоты. В человеческом кишечнике установлен баланс между полезными и патогенными микроорганизмами. Открытие полезного влияния некоторых бактерий ускорило проведение исследований пробиотиков, предназначенных для нормализации работы кишечника.

#### Почему именно комбинация пробиотиков?

Основу комбинации LGG® Extra составляет *Lactobacillus rhamnosus* GG, одна из наиболее широко изучаемых пробиотических культур. Тем не менее различные пробиотические культуры отличаются по своему влиянию среди людей, а также одна отдельно взятая культура может оказаться не настолько эффективной, как их комбинация. Отчасти более значительное влияние пробиотиков в комбинации при определенных обстоятельствах может быть объяснено синергетическим воздействием культур друг на друга. В особенности данное утверждение касается процесса закрепления, на который данное взаимодействие оказывает сильное влияние. Исследования показали, что присутствие *L. rhamnosus* GG более чем удваивает способность прикрепления *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* Bb12 и некоторые разновидности *P.freudereichii*. Пробиотический комплекс LGG® Extra был разработан

таким образом, что он способен оказывать влияние на несколько мест (sites) в кишечнике. Таким образом, в комбинацию с LGG® были также добавлены *Propionibacterium freudenrethii* ssp. *shermanii* (PJS) и *L. rhamnosus* (LC705), ранее показавшие способность замедлять рост дрожжевых грибов в ферментированных продуктах, а также полезную способность перерабатывать кислое хлебное тесто. Бифидобактерии относятся к нормальной кишечной микрофлоре. Кроме того, они развиваются во взаимодействии с пропионово-кислыми бактериями, метаболиты которых способствуют росту бифидобактерий. Таким образом, *Bifidobacterium* были включены в состав комплекса LGG® Extra. В настоящее время по технологическим причинам в качестве бифидобактерии используется *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* Bb12 (Saxelin et al., 2009).

### 3.1 LGG® Extra поддерживает комфорт в области желудочно-кишечного тракта

#### Спастический колит

Спастический колит (СК) является достаточно широко распространенным заболеванием желудочно-кишечного тракта и обнаруживается у 10-20% всего населения земного шара. Его частотность одинаково высока как в Азии, индийском субконтиненте и Южной Америке, так и в странах Запада (Drossman et al., 2002). Симптомы характеризуются болями в области живота неизвестного происхождения, дискомфортом и вздутием, сопровождаемым изменениями в функции кишечника (Amouretti et al., 2006). Жалобы на такие симптомы, таким образом, могут быть отнесены к обычным ежедневным нарушениям нормального функционирования аппарата

пищеварительной системы среди значительной части взрослого населения. Несмотря на то что частота СК очень высока, только незначительная часть населения обращается к врачу (Andressen et Camilleri, 2006; Giorgio et al., 2004).

Диагностика СК основана на поиске симптомов в соответствии с римскими критериями (I-III) и исключении индикаторов ошибки. Классический подход к лечению СК направлен, главным образом, на облегчение отдельных симптомов: противодиарейные препараты — при диарее, слабительное — при констипации, или легкие миорелаксанты — при болях. Тем не менее свидетельства об общей эффективности данного подхода к лечению СК достаточно слабые (Quartero et al., 2005).

Патологическая физиология СК понятна не полностью. Она достаточно сложна и затрагивает множество факторов, развивая расстройство оси мозг-кишечник: была установлена связь между СК и нарушением желудочно-кишечных моторных функций, висцеральной гиперчувствительности, психологическими факторами, вегетативными нарушениями и воспалением слизистой. В настоящее время роль сообщества микроорганизмов кишечника вызывает дополнительный интерес в этом отношении (Andressen et Camilleri, 2006; De Giorgio et al., 2004; Quigley et Flourie 2007). Среди здорового взрослого населения биологический статус кишечника относительно стабилен. Однако микрофлора больных СК отличается от состава микрофлоры здоровых субъектов по нескольким показателям, наблюдаемым как в составе, так и в стабильности (Spiller et al., 2008; Kassinen et al., 2007; Rajilick-Stojanovic et al., 2007). Несмотря на то что механизмы появления и развития СК доподлинно неизвестны, несбалансированная микрофлора является одним из ключевых факторов.

В проведенных исследованиях LGG® Extra показал

положительное влияние на нормализацию функции кишечника и поддержание стабильности микрофлоры. В первом испытании LGG® Extra среди больных СК было отобрано 103 пациента, удовлетворяющих римским критериям I и II. Испытание проводилось в течение 6 месяцев двойным слепым методом с применением плацебо, где субъекты были разделены на группы случайным образом (Kajander et al., 2005). Во втором испытании, продлившемся 5 месяцев, принимали участие 88 пациентов, удовлетворяющих римскому критерию II (Kajander et al., 2008). В обоих исследованиях наиболее распространенные симптомы СК записывались в дневник, который вели участники. В первом исследовании общая сумма проявлений симптомов СК – боль в животе, вздутие, метеоризм и урчание в животе — снизилась на 42% в группе, принимавшей пробиотики, в сравнении с 6% снижением в контрольной группе ( $p=0.015$ ). Во втором исследовании были получены аналогичные результаты, поскольку общая сумма проявлений симптомов в группе, принимавшей пробиотики, снизилась на 37%, тогда как в контрольной группе только на 9% ( $p=0.008$ ). Таким образом, LGG® Extra смог существенно снизить общее количество проявлений симптомов болезни в обоих исследованиях. Ежедневная

**Прием LGG® Extra показал клинически значимое 40% снижение по шкале симптомов СК, что наблюдалось как в их частотности, так и в тяжести их протекания, тогда как в контрольной группе наблюдалось только 10% снижение.**

доза пробиотического комплекса LGG® Extra была сходной в обоих испытаниях:  $8-9 \times 10^9$  КОЕ в первом и  $4.8 \times 10^9$  КОЕ во втором. Прием LGG® Extra показал клинически значимое 40% снижение по шкале симптомов СК, что наблюдалось как в их частотности, так и в тяжести их протекания, тогда как в контрольной группе наблюдалось только 10% снижение (рисунок 10). Что касается индивидуальных симптомов, боли в животе и вздутие показали наибольшее снижение. Второе исследование также показало, что качество жизни улучшилось в группе, принимавшей пробиотики. Согласно исследованиям 2008 года Kajander et al., в четырех показателях качества жизни больного СК (кишечные симптомы, усталость, ограничение активности и эмоциональная составляющая) прием пробиотического комплекса положительно повлиял на область кишечных

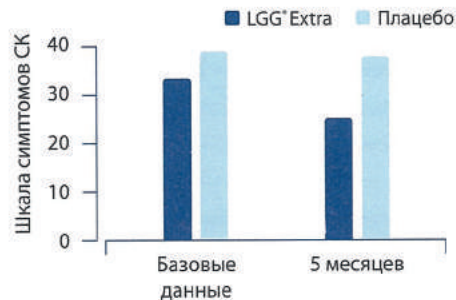
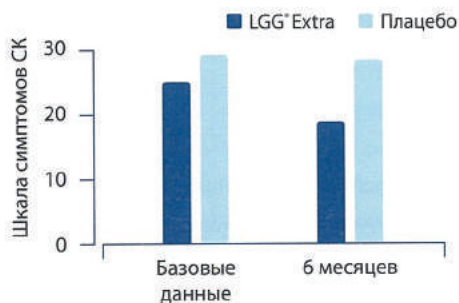


Рисунок 10. Эффект *L. rhamnosus* GG в долгосрочных клинических испытаниях среди субъектов, страдающих спастическим колитом (Kajander et al., 2005, Kajander et al., 2008)

симптомов. Аналогичные результаты были получены с использованием двух отличающихся матриц LGG® Extra, капсул и основанных на молоке напитков.

При использовании вне комплекса *L. rhamnosus* GG не смог продемонстрировать эффективности в лечении общих симптомов нарушения работы кишечника среди взрослых, таких как СК (Bausserman et Maichail, 2005; O'Sullivan et O'Morain, 2000). Было проведено пилотное исследование с применением таблеток, покрытых оболочкой и содержащих *L. rhamnosus* GG. Исследование с участием 24 взрослых добровольцев проводилось двойным слепым перекрестным методом с использованием плацебо. Испытание началось с двухнедельного приема плацебо в начале, затем *L. rhamnosus* GG принимался вместе с плацебо в течение восьми недель, после чего снова шел двухнедельный период приема плацебо и восьминедельный смешанный, где также происходила смена продуктов. Проявления симптомов ежедневно записывались в дневники. Данные также собирались периодическими опросами. Прием *L. rhamnosus* GG не оказал значительного влияния на симптомы. Исследуемая

группа субъектов состояла, в основном, из пациентов, у которых главным симптомом было вздутие. Однако при использовании *L. rhamnosus* GG была отмечена тенденция снижения числа несформировавшегося стула среди пациентов, страдающих диареей (O'Sullivan et O'Morain 2000).

Кроме того, проводилось другое испытание двойным слепым случайным методом с использованием плацебо с участием 104 детей, удовлетворяющих римскому критерию II для СК — боль в животе или функциональная диспепсия. Участники принимали *L. rhamnosus* GG или плацебо. В конце испытания в группе *L. rhamnosus* GG частота болей в животе была существенно снижена в сравнении с контрольной группой (Gawronska et al., 2007). Тем не менее в другом испытании, также с участием детей, страдающих СК (64 участника), *L. rhamnosus* GG не оказал никакого влияния на частоту или интенсивность болей в животе, однако был в состоянии снизить субъективное вздутие (Bausserman et al., 2005). Лечение в группе *L. rhamnosus* GG завершилось успехом в 25% случаев, тогда как показатель в контрольной группе составил 9.6% ( $p=0.03$ ).

### Суммируя приведенную выше информацию

На основании клинических исследований, при использовании в качестве части ежедневной нормальной диеты, рекомендованная норма ( $4 \times 10^9$  КОЕ/день, с одинаковым количеством всех культур) пробиотического комплекса LGG® Extra способна снизить дискомфорт в кишечнике, в особенности боли в области живота и вздутие, а также улучшить качество жизни.

## Гастрит

Аналогично СК, гастрит также является заболеванием, затрагивающим множество факторов. Гастрит проявляется в ощущении дискомфорта в верхней части живота. Его симптомами могут быть, например, вздутие живота,

тошнота и рвота, ощущение жжения или наполненности в верхней части живота. Основным возбудителем хронической формы данного заболевания является *Helicobacter pylori*, один из наиболее распространенных патогенов в мире (Gerrits et al., 2006). Кроме того, *H. pylori*

увеличивает риск развития пептической язвы и рака желудка. Первоначальное лечение инфицирования *H. pylori* производится 7-дневной двойной терапией, включающей антибиотики и ингибиторы протонных насосов. Даже несмотря на то что данная методика является достаточно эффективной и краткий промежуток времени, требуемый для нее, подходит пациентам, значительное число пациентов испытывают нежелательные побочные эффекты (Deltenre et al., 1998).

Воздействие LGG® Extra на здоровье больных гастритом и инфицированных *H. pylori* на данный момент изучалось в двух исследованиях (Myllyluoma et al., 2005; Myllyluoma et al., 2007b). В первом исследовании (Myllyluoma et al., 2005) напиток с добавлением LGG® Extra или контрольный напиток (Общая дневная норма составляла  $1.3 \times 10^{11}$  КОЕ во время первоначального лечения и  $6.5 \times 10^{10}$  КОЕ в последующие 3 недели) принимался взрослыми больными ( $n=47$ ) в качестве дополнения к стандартной семидневной терапии данной инфекции. Проявления симптомов, связанных с анти-*H. pylori* терапией – главным образом, боль в области желудка и вздутие, – были значительно ниже в группе, принимавшей пробиотики, в сравнении с контрольной группой. Во время недели интенсивной терапии скорректированный средний показатель, учитывающий как частоту, так и тяжесть симптомов, снизился в группе,

принимавшей пробиотики, и увеличился в контрольной группе ( $p=0.038$ ). Добавление к лечению пробиотиков выявило также незначительную тенденцию к улучшению эффективности устранения инфекции *H. pylori* в сравнении

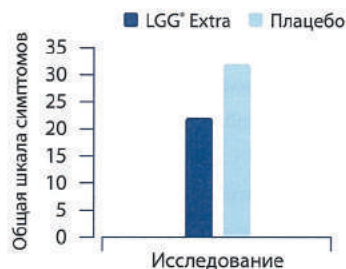


Рисунок 11. Среднее показателей общей шкалы симптомов во время недели интенсивной антимикробной терапии *H. pylori* (Myllyluoma et al., 2005)

с контрольной группой (91% против 79% соответственно). Во втором исследовании (Myllyluoma et al., 2007b) после восьми недель приема LGG® Extra показатели гастрин-17 в сыворотке пациентов, инфицированных *H. pylori*, существенно снизились ( $p=0.046$ ), а показатели мочевины в дыхании (urea breath test) имели тенденцию к снижению ( $p=0.063$ ), что указывает на уровень *H. pylori* в слизистой желудка.

### Суммируя приведенную выше информацию

Комбинация пробиотиков LGG® Extra смогла снизить общее проявление симптомов во время лечения инфекции *H. pylori*, а также оказалась в состоянии улучшить его результаты. Более того, данная комбинация снижает показатели концентрации гастрин-17, а также косвенно количество *H. pylori* в слизистой желудка среди пациентов, страдающих гастритом.



### 3.2 Механизм действия

Механизм полезного действия пробиотического комплекса LGG® Extra изучался в нескольких исследованиях, проведенных *in vitro* (Collado et al., 2007a; Collado et al., 2007b; Collado et al., 2006; Kekkonen et al., 2008; Myllyluoma et al., 2008). Кроме того, также *in vitro* исследовалась биологическая доступность (Collado et al., 2007a; Collado et al., 2007b; Collado et al., 2006).

Было обнаружено, что все культуры комбинации LGG® Extra способны выжить в среде желудочно-кишечного тракта. Кроме того, способность к прикреплению отдельных

#### Поддержка LGG® Extra повышала коэффициент общности микробиоты при понижении ее в группе плацебо.

культур комплекса к слизистой оболочке кишечника увеличивалась при применении в комплексе (Collado et al., 2007a). Также все комбинации четырех культур LGG® Extra выявили противодействие прикреплению всех главных патогенов слизистой кишечника (Collado et al., 2006; Collado et al., 2007b). Положительное влияние пробиотического комплекса на нормализацию работы кишечника может также быть вызвано иммунологическими эффектами культур LGG Extra (Kekkonen et al., 2008; Myllyluoma et al., 2008).

Один из потенциальных механизмов воздействия LGG® Extra при СК был открыт путем подсчета изменений в кишечной микрофлоре с использованием сделанного по заказу биочипа — специального высокоточного микрочипа, помещенного в желудочно-кишечный тракт

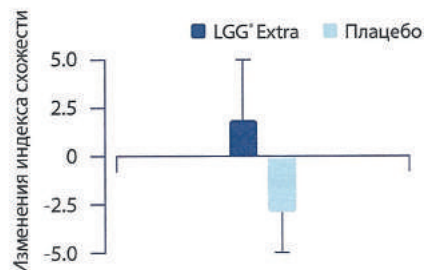


Рисунок 12. Воздействие пробиотической комбинации LGG® Extra на стабильность микрофлоры кишечника (Kajander et al., 2008)

и способного определить полный состав микрофлоры кишечника. При анализе ДНК, извлеченного из образцов фекалий в исследовании, проведенном Kajander et al. (2008), была выявлена схожесть между точками замера у каждого пациента. Данные выводы были сделаны путем вычисления индекса корреляции субъектов, где 100 означает полную идентичность микрофлоры в различных точках замера. Анализ показал, что добавление LGG® Extra смогло увеличить показатель индекса, тогда как в контрольной группе он оставался в покое (рисунок 12). Кроме того, в исследованиях, проведенных при лечении инфекции *H.pylori*, данное заболевание вызывало долгосрочные нарушения показателей нормальной микрофлоры, однако совместный прием LGG® Extra смог стабилизировать нарушение в группах бактерий *Lactobacillus* и *Enterococcus*, а также общее число аэробов в период, последующий лечению (Myllyluoma et al., 2007a). Данные результаты воздействия пробиотической комбинации LGG® Extra могут свидетельствовать о способности данного комплекса к стабилизации микрофлоры. Кроме способности выживать в желудочно-кишечном тракте, естественное вытеснение патогенов является важным критерием при выборе пробиотической культуры и может выступать также в качестве механизма

нормализации работы желудочно-кишечного тракта. Прием комплекса LGG® Extra продемонстрировал снижение показателей пробы мочевины в дыхании после 8-недельного лечения среди пациентов, страдающих инфекцией *H.pylori* (Myllylouma et al., 2007b). Показатели пробы мочевины являются косвенным индикатором распространенности *H.pylori* в слизистой желудка, следовательно, умеренное снижение показателей свидетельствует, что общее число *Helicobacter* в желудке снижается во время лечения.

Воздействие пробиотического комплекса LGG® Extra на морфологический и функциональный статус слизистой оболочки или воспаления исследовалось в клинических

условиях (Myllylouma et al., 2007b). В исследовании, проведенном среди пациентов, страдающих инфекцией *H.pylori*, было измерено количество пепсиногена I и II, гастрин-17 и анти-*H.pylori* IgG в сыворотке (Myllylouma et al., 2007b). Комбинация пробиотиков показала понижающую регуляцию гастрин-17. В другом клиническом исследовании с участием пациентов, страдающих СК, пробиотическая добавка не оказала никакого влияния на чувствительные CRP сыворотки (Kajander et al., 2008b). Клиническая важность данных результатов располагает к необходимости проведения дополнительных исследований.

## В заключение

Механизм полезного действия комплекса LGG® Extra понятен не полностью, однако временная колонизация, стабилизация микрофлоры и способность противодействовать прикреплению патогенов отчасти объясняют снижение симптомов дисфункции желудочно-кишечного тракта.

## 3.3 Прочие области

### Побочное влияние антибиотиков

Возможно, самым общим показателем клинического использования пробиотиков является их способность предотвращать некоторые побочные эффекты антимикробного лечения, такого как диарея и боли в животе, а также нарушения в работе желудочно-кишечного тракта. Прием антимикробных агентов нарушает экологический баланс между носителем и микрофлорой (Sullivan et al., 2001). Антибиотики также вмешиваются в метаболизм микрофлоры, например, через задерживание образования короткоцепочечных жирных кислот в толстой кишке. Пробиотики, таким образом,

прекрасно подходят для поддержания или восстановления баланса желудочно-кишечной микрофлоры. Кроме того, хорошо сбалансированная микрофлора препятствует закреплению резистентных микробных культур.

Был доказан факт снижения побочных эффектов антибиотиков среди детей при приеме *L. rhamnosus* GG в форме капсул. В смешанном исследовании, проведенном двойным слепым методом с использованием плацебо, распространенные острые инфекционные заболевания 188 детей лечились семейными врачами при помощи часто используемых в практике антибиотиков (Vanderhoof et al., 1999). Половина участников ежедневно получали 1-2 капсулы *L. rhamnosus* GG ( $1 \times 10^{10}$  КОЕ), а другая половина получала идентичные капсулы плацебо (одна капсула

для детей, чей вес <12 кг, две капсулы для остальных). Возникновение любых жалоб на функционирование желудочно-кишечного тракта отслеживалось через телефонные опросы. Среди группы *L. rhamnosus* GG

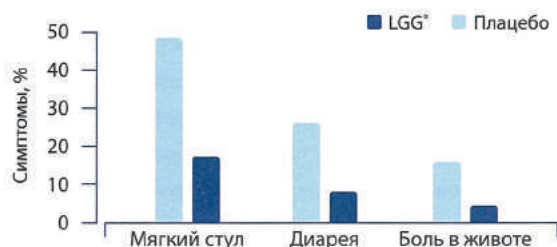


Рисунок 13. Воздействие *L. rhamnosus* GG на симптомы, вызванные лечением антибиотиками среди детей (Vanderhoof et al 1999)

наблюдалась существенно более низкая частота диареи и ежедневных дефекаций в сравнении с контрольной группой. Кроме того, стул был более твердый, а также наблюдалось меньше случаев боли в животе, чем в группе плацебо (рисунок 13). Прием *L. rhamnosus* GG не выявил никаких побочных эффектов как в этом, так и в других исследованиях.

Другое исследование данной тематики было проведено в Финляндии среди детей, которым был прописан прием пероральных антибиотиков для лечения острых респираторных заболеваний (Arvola et al., 1999). Случайным образом перемешанные участники получали либо одну капсулу плацебо ( $n=58$ ), либо капсулу, содержащую *L. rhamnosus* GG ( $n=61$ ), два раза в день ( $2 \times 10^{10}$  КОЕ), при этом родители вели дневник симптомов, а также записывали частоту и консистенцию стула. В случаях заболевания диареей образцы стула были проанализированы на наличие аденовируса,

ротавируса, каликивируса и астровируса, а также *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Clostridia difficile*, *Staphylococcus aureus* и дрожжевых грибов. В течение двух недель антимикробного лечения эпизодичность диареи составляла 5% среди группы *L. rhamnosus* GG и 16% среди контрольной группы ( $p=0.05$ ).

В небольшом исследовании среди взрослых добровольцев *L. rhamnosus* GG показал значительное снижение эпизодов диареи, вызванной эритромицином, а также в некоторой степени облегчил боли в животе (Siitonen et al., 1990). В данном исследовании добровольцы употребляли в пищу молочные продукты с добавлением *L. rhamnosus* GG или йогурт-плацебо (постпастеризованный йогурт, не содержащий живых бактерий) утром и вечером, полчаса спустя после приема антибиотика.

Armuzzi et al. изучали влияние *L. rhamnosus* GG на нарушение функции кишечника, вызванное противомикробным лечением *H. pylori* (2001a, 2001b). В пилотном исследовании (Armuzzi et al., 2001b) 120 добровольцев-носителей *H. pylori* (бессимптомных) были случайным образом разделены на группы, после чего была проведена интенсивная терапия с использованием пантопазола, кларитомидина и тинидазола в течение одной недели, или тот же самый режим, однако с добавлением *L. rhamnosus* GG ( $6 \times 10^9$  КОЕ/упаковка) и в течение двух недель. Прием *L. rhamnosus* GG осуществлялся спустя 2 часа после завтрака и ужина, в смеси с водой. Среди побочных эффектов вздутие, диарея и нарушение вкусовых ощущений были самыми распространенными в течение недели проведения интенсивной терапии и были существенно ниже в группе, принимавшей *L. rhamnosus* GG. Аналогичная схема наблюдалась и в последующий период. Общий подсчет переносимости лечения показал существенную положительную тенденцию в пользу *L. rhamnosus* GG ( $p=0.03$ ).

В другом исследовании, проведенном двойным слепым методом и использованием плацебо, 60 здоровых асимптоматичных добровольцев-носителей *H.pylori*

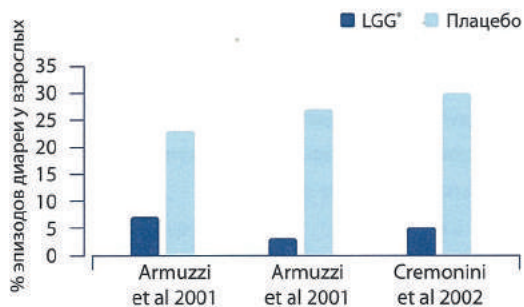


Рисунок 14. Эффективность *L. rhamnosus* GG в предотвращении диареи, связанной с лечением антибиотиками среди взрослых

были случайным образом распределены на группы, одна из которых проходила одну неделю интенсивной терапии с добавлением в диету *L. rhamnosus* GG ( $6 \times 10^9$  КОЕ/упаковка) в течение двух недель или аналогичный режим, но с приемом плацебо (Armuzzi et al., 2001a). Аналогично предыдущим результатам проявления диареи, тошноты и расстройства вкусовых ощущений оказались существенно ниже в группе *L. rhamnosus* GG в сравнении с группой плацебо (соотношение риска = 0,1, 0,3 и 0,5, соответственно). Общий подсчет переносимости лечения показал существенную положительную тенденцию в пользу *L. rhamnosus* GG ( $p=0.04$ ). По показателям эффективности терапии *H.pylori* среди групп разницы выявлено не было (в обоих испытаниях данный показатель составлял 80%), однако добавление *L. rhamnosus* GG способствовало улучшению переносимости антибиотиков. Исследование, проведенное по аналогичной схеме (Cremonini et al., 2002), также выявило способность пробиотика

к предотвращению диареи, вызванной приемом противомикробных препаратов (рисунок 14).

В другом исследовании, проведенном двойным слепым методом с использованием плацебо, 83 ребенка-носителя *H.pylori* были случайным образом распределены на группы с последующим проведением недельного курса интенсивной терапии с добавлением в диету *L. rhamnosus* GG или плацебо (Sjajewska et al., 2009). Как и в аналогичных исследованиях, показатели успешности интенсивной терапии в обеих группах были сходными, однако риск связанной с лечением антибиотиками диареи в группе *L. rhamnosus* GG был ниже, чем в контрольной группе (6% против 20%).

В исследовании, проведенном двойным слепым методом с использованием плацебо среди 267 помещенных в стационар взрослых субъектов и проходящих курс лечения пероральными или внутривенными антибиотиками от предполагаемых или обнаруженных инфекций (целлюлит, пневмония, инфекция мочепушкательных путей и пиелонефрит) (Thomas et al., 2001), основными группами применявшихся антибиотиков были б-лактамы (цефалоспорины 60%, пенициллин 27%) и флуороквифлолоны (39%). Дважды в день участникам предлагалось принять капсулы *L. rhamnosus* GG ( $1 \times 10^{10}$  КОЕ) или плацебо. Добавление *L. rhamnosus* GG в рацион не оказало никакого влияния на частотность или длительность тяжелой или средней тяжести диареи.

Антибиотики широкого спектра, в особенности среди пациентов с нарушением работы иммунной системы, способны вызвать серьезный молочный ацидоз из-за кишечных лактобацилл, производящих молочную кислоту типа *D. Lactobacillus* GG выделяет молочную кислоту типа L, что было использовано при лечении одного из таких случаев (Gavazzi et al., 2001).

Несмотря на то что *L. rhamnosus* GG чувствителен

к основным распространенным антибиотикам, он показал достаточную выживаемость в кишечнике при употреблении антибиотиков среди большинства испытуемых. Выживаемость *L. rhamnosus GG* объясняется

тем, что антибиотики и бактериальный препарат принимаются в разное время, а также за счет более низкой концентрации антибиотика в кишечнике, чем в кровотоке.

## Суммируя приведенную выше информацию

Прием *L. rhamnosus GG* снижает такие побочные эффекты антимикробного лечения, как боли в животе, а также существенно снижает остроту диареи, вызванной приемом антибиотика. Антибиотик и бактериальный препарат следует принимать в разное время.

## Токсины в диете

Показано, что кишечная микрофлора способствует метаболизму вредных соединений, содержащихся в рационе человека, а также способна разрушать лекарства и токсины. Афлатоксины являются группой структурно-схожих токсинов, выделяемых распространенным видом плесени *Aspergillus flavus* и *A. nomius* в теплой и влажной среде. Данные токсины являются факторами риска для развития гепатоцеллюлярного рака среди людей; риск особенно велик среди лиц, зараженных вирусом гепатита В. Афлатоксин перерабатывается в печени, а его метаболиты (например AFQ1, AFM1 и AFB1-N(7)-гуанин) могут образовывать связи с гуанином в ДНК, что приводит к образованию мутаций и увеличенному риску образования

опухолей (El-Nezami et al., 2006). AFB1 выделяются через молоко, мочу и экскременты. Среди молодых лиц мужского пола китайского происхождения самым распространенным метаболитом был AFQ1 (Mukkänen et al., 2005).

Опубликовано достаточно небольшое количество исследований, проводившихся среди людей, где бы измерялось связывание афлатоксина. El-Nezami et al. (2006) изучали эффект 5-недельного воздействия комбинации LC705 и PJS на выделение AFB1-метаболитов среди лиц мужского пола китайского происхождения, подвергшихся воздействию AFB1. Группа ученых предположила, что связывание токсина AFB1 приведет к уменьшению содержания AFB1-N(7)-гуанина в моче. Результаты показали, что лечение пробиотическими культурами увеличило

Эти результаты показывают, что токсичный эффект проявления афлатоксина в человеческом организме можно уменьшить введением пробиотических штаммов, которые эффективно связывают токсин, а также могут иметь влияние на метаболизм токсина в тканях человеческого организма.

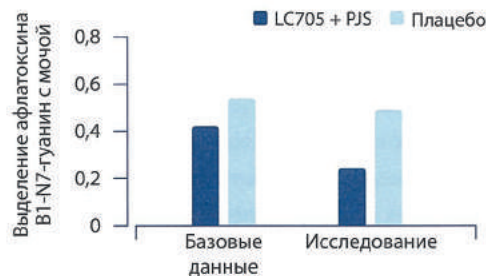


Рисунок 15. Воздействие комбинации пробиотиков на выделение афлатоксина B1-N7-гуанин с мочой среди здоровых субъектов китайского происхождения (El-Nezami et al., 2006)

соотношение образцов, отрицательных на пробу AFB1-N(7)-гуанина. Прием пробиотика также привел к статистически значимому снижению уровня AFB1-N(7)-гуанина в моче (El-Nizami et al., 2006) (рисунок 15). Спустя пять недель после прекращения лечения разница между группами более не являлась значимой. Эти данные показывают, что токсичное влияние афлатоксина может быть снижено приемом пробиотиков, которые эффективно связывают яд, а также оказывают воздействие на метаболизм токсина в тканях человека.

Кроме того, пробиотики также оказывают воздействие на энзимную активность в толстой кишке. Прием пробиотического комплекса LGG® Extra в экспериментальных исследованиях вызвал снижение

активности канцерогенных и про-канцерогенных соединений, таких как бета-глюкозидаза, бета-глюкуронидаза, нитроредуктаза, азоредуктаза, уреазы и/или трипсин, в образцах фекалий (Goldin et al., 1992; Ling et al., 1992, 1994; Ouwehand et al., 2002a; Suomalainen et al., 2008, Hattaka et al., 2008). Кроме того, две культуры из пробиотического комплекса LGG® Extra, применяемые вместе с пребиотическим волокном, показали снижение метаболизма канцерогенов в экспериментальных исследованиях через снижение генотоксичности фекальной жидкости и через регулирование иммунной реакции кишечника (Klinder et al., 2004; Rafter et al., 2007; Roller et al., 2007).

### Суммируя приведенную выше информацию

Отдельные культуры комплекса LGG® Extra показали способность связывать токсичные соединения, такие как афлатоксин B1, который является одним из сильнейших белковых ядов, а также потенциальным канцерогеном. Кроме того, некоторые культуры комплекса показали также снижение активности других канцерогенных и про-канцерогенных соединений в кишечнике.

## Констипация

Считается, что молочнокислые бактерии способны облегчить состояние констипации. Однако свидетельства о механизме констипации достаточно ограничены. В исследованиях, проведенных в Японии, ежедневное употребление молочных продуктов с добавлением *L. rhamnosus GG* увеличило частоту дефекаций и способствовало устранению дискомфорта, следующего за процессом дефекации. Была выявлена тенденция увеличения влажности фекальных масс, а также снижение

его кислотности и содержания аммиака (Hosoda et al., 1994, 1998).

Тем не менее молочные продукты с добавлением *L. rhamnosus GG*, слегка увеличивая влажность стула, никак не повлияли на частоту дефекаций в случае здоровых добровольцев (Benno et al., 1996; Ling et al., 1992), а также не затронули время прохождения пищи через пищеварительный тракт среди участников, страдающих запором (Niemi et al., 2001). *L. rhamnosus GG* увеличил слабительный эффект ржаного волокна, а также продемонстрировал тенденцию к снижению кишечного

дискомфорта, связанного с его приемом (Niemi et al., 2001). Кроме того, увеличение активности кишечника также наблюдалось в исследовании влияния *L. rhamnosus* GG с применением лактулозы и без нее (Salminen et al., 1997). Противоположные результаты были получены при

добавлении *L. rhamnosus* GG (или плацебо) к лактулозе в исследовании, проводившемся среди детей (n=84), страдающих запором, где пробиотик оказался неэффективен (Banaszkiewicz et al., 2005).

### Суммируя приведенную выше информацию

Существующие свидетельства в пользу приема *L. rhamnosus* GG среди взрослых лиц, страдающих запором, недостаточны. Аналогичные исследования с применением комплекса LGG® Extra не проводились.

## Воспалительные болезни кишечника

Существует несколько хронических заболеваний кишечника с неизвестной этиологией, таких как болезнь Крона, неспецифический язвенный колит и резервуарный илеит. Вместе они образуют группу заболеваний, называемую воспалительными болезнями кишечника (ВБК), проявления которых различаются, однако они разделяют общие признаки в механизме патологического воздействия и клинического течения (Strober et al., 2007). В дополнение к генетическому происхождению и аутоиммунной природе заболевания также обсуждается и роль кишечной микрофлоры в возбуждении и развитии данных заболеваний (Sartor et al., 2008). Считается, что ВБК вызывается агрессивной аутоиммунной реакцией на бактерии, присутствующие в просвете, которая характеризуется цитокинным паттерном типа Th1.

Влияние *L. rhamnosus* GG изучалось в четырех различных испытаниях среди пациентов с болезнью Крона (Gubta et al., 2003; Prantera et al., 2002; Schultz et al., 2004; Bousvaros et al., 2005). В целом *L. rhamnosus* GG оказался неэффективен как в поддержании или продлении ремиссии, так и в предотвращении рецидива после хирургически вызванной ремиссии. Единственные положительные результаты были

достигнуты в исследовании с участием детей, страдающих легкими или средней тяжести формами болезни Крона. Результаты данного пилотного открытого исследования показали значительное улучшение клинической активности, а также увеличение проводимости кишечника (Gubta et al., 2003).

*L. rhamnosus* GG показал предварительные положительные результаты в поддержании ремиссии среди больных резервуарным илеитом (Gosselink et al., 2004). Кроме того, результаты открытого пилотного исследования терапии трудноизлечимых форм резервуарного илеита капсулами *L. rhamnosus* GG с добавлением фруктоолигосахаридов показывают положительное воздействие на успешность лечения при совместном применении с антибиотиками (Friedman et al., 2002). В течение трехмесячного испытания *L. rhamnosus* GG, тем не менее, оказался неспособным вызвать ремиссию заболевания (Kuisma et al., 2003).

В другом исследовании, проводившемся среди 187 субъектов с неактивной формой неспецифического язвенного колита, участники были случайным образом разделены на группы, одна из которых принимала *L. rhamnosus* GG в течение одного года. В поддержании ремиссии среди страдающих данным заболеванием прием пробиотика показал эффективность, схожую с мезалазином (Zocco et al., 2006).

## В заключение

*L. rhamnosus* GG показал интересные предварительные результаты в поддержании ремиссии у пациентов, страдающих неспецифическим язвенным колитом, однако для их подтверждения требуется проведение дополнительных клинических исследований.

### 3.4 Дозировка и матрица

Клинические исследования пробиотического комплекса LGG® Extra среди больных спастическим колитом проводились с применением различной дозировки пробиотических бактерий,  $4\text{--}9 \times 10^9$  КОЕ/день (Kajander et al., 2008b; Kajander et al., 2005). В отношении терапевтического действия данное небольшое отклонение в дозировке не следует считать значительным. Считается, что индикатором достаточной дозы пробиотика может быть его извлечение из образцов фекалий. Кроме того, неопределенность в измерении количества каждой бактериальной культуры может достигать 15–20%.

В исследованиях, проведенных среди больных, инфицированных *H. pylori*, использовалось следующее количество бактерий:  $1.3 \times 10^{11}$  во время первой недели интенсивной антимикробной терапии, и  $6.5 \times 10^{10}$  КОЕ в последующий трехнедельный период (Myllyluoma et al., 2005). Дозировка, использованная в период после лечения, может быть сравнима с применяемой в производстве коммерческих продуктов, тогда как во время периода интенсивной терапии применялась более высокая доза. Такое количество культур LGG® Extra может употребляться в качестве части сбалансированной диеты.

Кроме того, биологическая доступность пробиотического комплекса LGG® Extra была продемонстрирована в различных типах пищевых матриц (капсулы, йогурт и сыр) (Lassig et al., 2008). LGG® Extra способен выжить и достичь места прикрепления в желудочно-кишечном тракте.

### 3.5 Безопасность

Наиболее широко используемыми пробиотиками являются лактобациллы или бифидобактерии, однако используются или подготавливаются к использованию и другие микроорганизмы из рода *Propionobacterium*, *Bacillus*, *Escherichia*, *Enterococcus* и *Saccharomyces* (Saxelin et al., 2005).

*Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium animalis* и *Propionibacterium freudenreichii* получили документально подтвержденный статус безопасности (Qualified Presumption of Safety, QPS) от научного комитета европейской комиссии по лекарствам и продуктам питания (EFSA

**Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium animalis и Propionibacterium freudenreichii получили документально подтвержденный статус безопасности от научного комитета европейской комиссии по лекарствам и продуктам питания (EFSA Scientific Committee).**

Scientific Committee), и, таким образом, применение пробиотического комплекса LGG® Extra для снижения симптомов дискомфорта в кишечнике может считаться безопасным. Отсутствуют сведения о риске для здоровья, связанного с употреблением любых отдельных культур, составляющих комплекс LGG® Extra, или всего комплекса в целом. Все испытания, проводившиеся с участием людей,



не выявили никаких побочных эффектов. Культуры, составляющие комплекс LGG® Extra, чувствительны к большинству антибиотиков, применяемых в клинической практике. *L. rhamnosus* GG и *L. rhamnosus* LC705, как и все представители *L. rhamnosus*, невосприимчив к ванкомицину. *B. animalis* ssp. *lactis* Bb12 содержит ген, отвечающий за устойчивость к воздействию тетрациклина, однако его передача другим микроорганизмам, согласно расчетам, видится крайне маловероятной. Добавление культуры в продукты питания, включая детские молочные смеси, считается безопасным (Saxelin et al., 2009).

Все культуры, составляющие комплекс LGG® Extra, имеют историю безопасного использования в продуктах питания. *L. rhamnosus* GG (выделенная у взрослого субъекта) используется с 1990 года, *L. rhamnosus* LC705 (выделенная в молоке) – с 1995 года, *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS (выделенная в сыре) – с 1979 года, и *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* Bb12 (выделенная в йогурте) – с 1985 года (Saxelin et al., 2009). Применение пробиотического комплекса LGG® Extra для снижения симптомов дискомфорта в кишечнике может считаться безопасным. Групп риска, которым противопоказано применение данного пробиотического комплекса, не выявлено.

### Суммируя приведенную выше информацию

Все культуры, составляющие комплекс LGG® Extra, получили документально подтвержденный статус безопасности (Qualified Presumption of Safety, QPS) от научного комитета европейской комиссии по лекарствам и продуктам питания (EFSA Scientific Committee). Все испытания, проводившиеся с участием людей, не выявили никаких побочных эффектов. Таким образом, применение пробиотического комплекса LGG® Extra может считаться безопасным, легким и эффективным диетическим методом для снижения симптомов дискомфорта в кишечнике.

не выявили никаких побочных эффектов. Культуры, составляющие комплекс LGG® Extra, чувствительны к большинству антибиотиков, применяемых в клинической практике. *L. rhamnosus* GG и *L. rhamnosus* LC705, как и все представители *L. rhamnosus*, невосприимчив к ванкомицину. *B. animalis* ssp. *lactis* Bb12 содержит ген, отвечающий за устойчивость к воздействию тетрациклина, однако его передача другим микроорганизмам, согласно расчетам, видится крайне маловероятной. Добавление культуры в продукты питания, включая детские молочные смеси, считается безопасным (Saxelin et al., 2009).

Все культуры, составляющие комплекс LGG® Extra, имеют историю безопасного использования в продуктах питания. *L. rhamnosus* GG (выделенная у взрослого субъекта) используется с 1990 года, *L. rhamnosus* LC705 (выделенная в молоке) – с 1995 года, *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS (выделенная в сыре) – с 1979 года, и *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* Bb12 (выделенная в йогурте) – с 1985 года (Saxelin et al., 2009). Применение пробиотического комплекса LGG® Extra для снижения симптомов дискомфорта в кишечнике может считаться безопасным. Групп риска, которым противопоказано применение данного пробиотического комплекса, не выявлено.

### Суммируя приведенную выше информацию

Все культуры, составляющие комплекс LGG® Extra, получили документально подтвержденный статус безопасности (Qualified Presumption of Safety, QPS) от научного комитета европейской комиссии по лекарствам и продуктам питания (EFSA Scientific Committee). Все испытания, проводившиеся с участием людей, не выявили никаких побочных эффектов. Таким образом, применение пробиотического комплекса LGG® Extra может считаться безопасным, легким и эффективным диетическим методом для снижения симптомов дискомфорта в кишечнике.

- Blaut M, Clavel T. Metabolic diversity of the intestinal microbiota: implications for health and disease. *J Nutr* 2007; 137: 751S-5S.
- Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, Botelho C, Evans J, Ferry GD, et al. A randomized, double-blind trial of Lactobacillus GG versus Плацебо in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 833-9.
- Braat H, van den Brande J, van Tol E, Hommes D, Peppelenbosch M, van Deventer S. Lactobacillus rhamnosus induces peripheral hyporesponsiveness in stimulated CD4+ T cells via modulation of dendritic cell function. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1618-25.
- Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE, van der Heide S, Jansen DF, Hoijer MA, et al. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized Плацебо-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 899-906.
- Bruzzese E, Raia V, Gaudiello G, Polito G, Buccigrossi V, Formicola V et al. Intestinal inflammation is a frequent feature of cystic fibrosis and is reduced by probiotic administration. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 813-9.
- Bruzzese E, Raia V, Spagnuolo MI, Volpicelli M, De Marco G, Maiuri L et al. Effect of Lactobacillus GG supplementation on pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Clin Nutr*. 2007; 26: 322-8.
- Canani RB, Cirillo P, Terrin G, Cesarano L, Spagnuolo MI, De Vincenzo A, et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ* 2007; 335: 340-5.
- Collado M C, Jalonen L, Meriluoto J, Salminen S. Protection mechanism of probiotic combination against human pathogens: in vitro adhesion to human intestinal mucus. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 2006; 15: 570-5.
- Collado M C, Meriluoto J, Salminen S. Development of new probiotics by strain combinations: is it possible to improve the adhesion to intestinal mucus? *Journal of Dairy Science* 2007a; 90: 2710-6-16.
- Collado M C, Meriluoto J, Salminen S. In vitro analysis of probiotic strain combinations to inhibit pathogen adhesion to human Intestinal mucus. *Food Research International* 2007b; 40: 629-36.
- Cremonini F, Di Caro S, Covino M, Armuzzi A, Gabrielli M, Santarelli L, et al. Effect of different probiotic preparations on anti-helicobacter pylori therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, Плацебо-controlled study. *American Journal of Gastroenterology* 2002; 97: 2744-9.
- Cummings JH, Antoine JM, Azpiroz F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, Calder PC et al. PASS-CLAIM - Gut Health and Immunity. *Eur J Nutr* 2004; 43: 118-73.
- Dani C, Biadaoli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. *Biol Neonate* 2002; 82: 103-8.
- De Giorgio R, Barbara G, Stanghellini V, Cremon C, Salvioli B, De Ponti F et al. Diagnosis and therapy of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 10-22.
- Deltenre M, Ntounda R, Jonas C, De Koster E. Eradication of Helicobacter pylori: why does it fail? *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: S326-8.
- de Vrese M, Rautenberg P, Laue C, Koopmans M, Herremans T, Schrezenmeir J. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. *Eur J Nutr* 2005; 44: 406-13.
- Deplancke B, Gaskins HR. Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 1131S-41S.
- Di Caro S, Tao H, Grillo A, Elia C, Gasbarrini G, Sepulveda AR, et al. Effects of Lactobacillus GG on genes expression pattern in small bowel mucosa. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 320-9.
- Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002; 123: 2108-31.
- El-Nezami HS, Polychronaki NN, Ma J, Zhu H, Ling W, Salminen EK, et al. Probiotic supplementation reduces a biomarker for increased risk of liver cancer in young men from Southern China. *American Journal of Clinical Nutrition* 2006; 83: 1199-1203.
- Floch MH, Walker A, Guandalini S, Hibberd P, Gorbach S, Surawicz C, et al. Recommendations for probiotic use. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: S104-S8.

- Folster-Holst R, Muller F, Schnopp N, Abeck D, Kreiselmair I, Lenz T, et al. Prospective, randomized controlled trial on Lactobacillus rhamnosus in infants with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1256-61.
- Friedman G. Treatment of refractory "pouchitis" with prebiotic and probiotic therapy. *Gastroenterology* 2000;118:Abstract 4167
- Galpin L, Manary MJ, Fleming K, Ou CN, Ashorn P, Shulman RJ. Effect of Lactobacillus GG on intestinal integrity in Malawian children at risk of tropical enteropathy. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1040-5.
- Gavazzi C, Stacchiotti S, Cavalletti R, Lodi R. Confusion after antibiotics. *Lancet* 2001; 357: 1410.
- Gawroska A, Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of Lactobacillus GG for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 177-84.
- Gerrits M, van Vliet AHM, Kuipers EJ, Kusters JG. Helicobacter pylori and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 699-709.
- Goldin BR, Gorbach SL, Saxelin M, Barakat S, Gualtieri L, Salminen S. Survival of Lactobacillus species (strain GG) in human gastrointestinal tract. *Digestive Diseases and Sciences* 1992; 37: 121-8.
- Gosselink MP, Schouten WR, van Lieshout LM, Hop WC, Laman JD, Rusele-van Embden JG. Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain Lactobacillus rhamnosus GG. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 876-84.
- Gotteland M, Cruchet S, Verbeke S. Effect of Lactobacillus ingestion on the gastrointestinal mucosal barrier alterations induced by indometacin in humans. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 11-7.
- Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 3-20.
- Gruber C, Wendt M, Sulser C, Lau S, Kulig M, Wahn U, et al. Randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus rhamnosus GG as treatment of atopic dermatitis in infancy. *Allergy* 2007; 62: 1270-6.
- Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, Dias JA, Casali LG, Hoekstra H, et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 54-60.
- Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for paediatric infectious diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46:619-21.
- Guarino A, Canani RB, Spagnuolo MI, Albano F, Di Benedet to L. Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and of viral excretion in children with mild diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 516-9.
- Gupta P, Andrew H, Kirschner BS, Guandalini S. Is lactobacillus GG helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 453-7.
- Hatakka K. Probiotics in the prevention of clinical manifestations of common infectious diseases in children and in the elderly. Medical Faculty. Helsinki: University of Helsinki, 2007.
- Hatakka K, Ahola AJ, Yli-Knuutila H, Richardson M, Pousa T, Meurman JH, et al. Probiotics reduce the prevalence of oral candida in the elderly--a randomized controlled trial. *J Dent Res* 2007a; 86: 125-30.
- Hatakka K, Blomgren K, Pohjavuori S, Kajjalainen T, Pousa T, Leinonen M, et al. Treatment of acute otitis media with probiotics in otitis-prone children-a double-blind, Placebo-controlled randomised study. *Clin Nutr* 2007b; 26: 314-21.
- Hatakka K, Holma R, El-Nezami H, Suomalainen T, Kuisma M, Saxelin M, et al. The influence of Lactobacillus rhamnosus LC705 together with Propionibacterium freudenreichii ssp. shermanii JS on potentially carcinogenic bacterial activity in human colon. *Int J Food Microbiol.* 2008; 128: 406-10.
- Hatakka K, Martio J, Korpela M, Herranen M, Pousa T, Laasanen T, et al. Effects of probiotic therapy on the activity and activation of mild rheumatoid arthritis-a pilot study. *Scand J Rheumatol* 2003; 32: 211-5.
- Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, Meurman JH, Pousa T, Nase L,

- et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ* 2001; 322: 1327-9.
- He F, Tuomola E, Arvilommi H, Salminen S. Modulation of humoral immune response through probiotic intake. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 29: 47-52.
- Helin T, Haahtela S, Haahtela T. No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 53103), on birch-pollen allergy: a placebo-controlled double-blind study. *Allergy* 2002; 57: 243-6.
- Hilton E, Kolakowski P, Singer C, Smith M. Efficacy of *Lactobacillus* GG as a diarrheal preventive in travelers. *J Travel Med* 1997; 4: 41-43.
- Hojšak I, Snovak N, Abđović S, Szajewska H, Mišak Z, Kolaček S. *Lactobacillus* GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2009a Nov 4. [Epub ahead of print]
- Hojšak I, Abđović S, Szajewska H, Kolacek S. *Lactobacillus* GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Annual Meeting*. Budapest, 2009b.
- Hosoda M, He F, Hiramatu M, Hashimoto H, Benno Y. Effects of *Lactobacillus* GG strain intake on fecal microflora and defecation in healthy volunteers. *Bifidus* (Japan Bifidus Foundation) 1994; 8: 21-2
- Hosoda M, He F, Kojima T, Hashimoto H, Iino H. Effects of fermented milk with *Lactobacillus rhamnosus* GG strain administration on defecation, putrefactive metabolites and fecal microflora of healthy volunteers. *J Nutritional Food* 1998; 1: 1-9
- Hudault S, Lievin V, Bernet-Camard MF, Servin AL. Antagonistic activity exerted in vitro and in vivo by *Lactobacillus casei* (strain GG) against *Salmonella typhimurium* C5 infection. *Appl Environ Microbiol* 1997; 63: 513-8.
- Iliev ID, Kitazawa H, Shimosato T, Katoh S, Morita H, He F, et al. Strong immunostimulation in murine immune cells by *Lactobacillus rhamnosus* GG DNA containing novel oligodeoxynucleotide pattern. *Cell Microbiol* 2005; 7: 403-14.
- Iliev ID, Tohno M, Kurosaki D, Shimosato T, He F, Hosoda M, et al. Immunostimulatory oligodeoxynucleotide containing TTTCTTT motif from *Lactobacillus rhamnosus* GG DNA potentially suppresses OVA-specific IgE production in mice. *Scand J Immunol* 2008, 67: 370-6.
- Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1604-10.
- Isolauri E, Joensuu J, Suomalainen H, Luomala M, Vesikari T. Improved immunogenicity of oral D x RRV reassortant rotavirus vaccine by *Lactobacillus casei* GG. *Vaccine* 1995; 13: 310-2.
- Isolauri E, Kaila M, Arvola T, Majamaa H, Rantala I, Virtanen E, et al. Diet during rotavirus enteritis affects jejunal permeability to macromolecules in suckling rats. *Pediatr Res* 1993a; 33: 548-53.
- Isolauri E, Kalliomaki M, Laitinen K, Salminen S. Modulation of the maturing gut barrier and microbiota: a novel target in allergic disease. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 1368-75.
- Isolauri E, Majamaa H, Arvola T, Rantala I, Virtanen E, Arvilommi H. *Lactobacillus casei* strain GG reverses increased intestinal permeability induced by cow milk in suckling rats. *Gastroenterology* 1993b; 105: 1643-50.
- Kaila M, Isolauri E, Saxelin M, Arvilommi H, Vesikari T. Viable versus inactivated *Lactobacillus* strain GG in acute rotavirus diarrhoea. *Arch Dis Child* 1995; 72: 51-3.
- Kaila M, Isolauri E, Soppi E, Virtanen E, Laine S, Arvilommi H. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr Res* 1992; 32: 141-4.
- Kajander K, Hatakka K, Poussa T, Färkkilä M, Korpela R. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 387-94.
- Kajander K, Krogus-Kurikka L, Rinttilä T, Karjalainen H, Palva A,

- Korpela R. Effects of multispecies probiotic supplementation on intestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 463-73.
- Kajander K, Myllyluoma E, Rajilić-Stojanović M, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Järvenpää S, Rajilić-Stojanović et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 48-57.
- Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1076-9.
- Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1869-71.
- Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: A cumulative risk reduction of eczema in a randomized, Placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1019-1021.
- Kankainen M, Paulin L, Tynkkynen S, von Ossowski I, Reunanen J, Partanen P, et al. Comparative genomic analysis of *Lactobacillus rhamnosus* GG reveals pill containing a human-mucus binding protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 17193-8.
- Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Mäkiyuokko H, Rinttilä T, Paulin L, Corander J, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007; 133: 24-33.
- Kekkonen RA, Kajasto E, Miettinen M, Veckman V, Korpela R, Julkunen I. Probiotic *Leuconostoc mesenteroides* ssp. *cremoris* and *Streptococcus thermophilus* induce IL-12 and IFN-gamma production. *World J Gastroenterol* 2008a; 14: 1192-203.
- Kekkonen RA, Lummela N, Karjalainen H, Latvala S, Tynkkynen S, Jarvenpaa S, et al. Probiotic intervention has strain-specific anti-inflammatory effects in healthy adults. *World J Gastroenterol* 2008b; 14: 2029-36.
- Kekkonen RA, Sysi-Aho M, Seppanen-Laakso T, Julkunen I, Vapaatalo H, Oresic M, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG intervention on global serum lipidomic profiles in healthy adults. *World J Gastroenterol* 2008c; 14: 3188-94.
- Kekkonen RA, Vasankari TJ, Vuorimaa T, Haahtela T, Julkunen I, Korpela R. The effect of probiotics on respiratory infections and gastrointestinal symptoms during training in marathon runners. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2007; 17: 352-63.
- Kirjavainen PV, El-nezami HS, Salminen SJ, Ahokas JT, Wright PF. Effects of orally administered viable *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* JS on mouse lymphocyte proliferation. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6: 799-802.
- Klinder A, Forster A, Caderni G, Femia AP, Pool-Zobel BL. Fecal water genotoxicity is predictive of tumor-preventive activities by inulin-like oligofructoses, probiotics (*Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis*), and their synbiotic combination. *Nutrition and Cancer* 2004; 49: 144-155.
- Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, double-blind, Placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus* GG supplementation. *Pediatrics* 2008; 121: e850-6.
- Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, et al. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 335-41.
- Kuisma J, Mentula S, Jarvinen H, Kahri A, Saxelin M, Farkkila M. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 509-15.
- Kukkonen K, Kuitunen M, Haahtela T, Korpela R, Poussa T, Savilahti E. High intestinal IgA associates with reduced risk of IgE-associated allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2009 Jun 26. [Epub ahead of print].
- Kukkonen K, Nieminen T, Poussa T, Savilahti E, Kuitunen M. Effect of probiotics on vaccine antibody responses in infancy--a randomized placebo-controlled double-blind trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 416-21.
- Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics and prebiotic galacto-

- oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 192-8.
- Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Long-term safety and impact on infection rates of postnatal probiotic and prebiotic (synbiotic) treatment: randomized, double-blind, Плацебо-controlled trial. *Pediatrics* 2008; 122: 8-12.
- Laitinen K, Kalliomaki M, Poussa T, Lagstrom H, Isolauri E. Evaluation of diet and growth in children with and without atopic eczema: follow-up study from birth to 4 years. *Br J Nutr* 2005; 94: 565-74.
- Lassig A. Probioottiyhdistelmän elinkykyisyys suussa ja suolistossa terveillä aikuisilla. M.Sc. Thesis 2008; 1-69.
- Latvala S, Pietila TE, Veckman V, Kekkonen RA, Tynkkynen S, Korpela R, et al. Potentially probiotic bacteria induce efficient maturation but differential cytokine production in human monocyte-derived dendritic cells. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5570-83.
- Lee DJ, Drongowski RA, Coran AG, Harmon CM. Evaluation of probiotic treatment in a neonatal animal model. *Pediatr Surg Int* 2000; 16: 237-42.
- Leser TD, Molbak L. Better living through microbial action: the benefits of the mammalian gastrointestinal microbiota on the host. *Environ Microbiol* 2009; 11: 2194-206.
- Lievin-Le Moal V, Servin AL. The front line of enteric host defense against unwelcome intrusion of harmful microorganisms: mucins, antimicrobial peptides, and microbiota. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 315-37.
- Ling WH, Hänninen O, Mykkänen H, Heikura M, Salminen S, Von Wright A. Colonization and fecal enzyme activities after oral *Lactobacillus GG* administration in elderly nursing home residents. *Ann Nutr Metab* 1992; 36: 162-6.
- Ling WH, Korpela R, Mykkänen H, Salminen S, Hänninen O. *Lactobacillus* strain GG supplementation decreases colonic hydrolytic and reductive enzyme activities in healthy female adults. *Journal of Nutrition* 1994; 124: 18-23.
- Lopez M, Li N, Kataria J, Russell M, Neu J. Live and ultraviolet-inactivated *Lactobacillus rhamnosus GG* decrease flagellin-induced interleukin-8 production in Caco-2 cells. *J Nutr* 2008; 138: 2264-8.
- Mack DR, Ahrne S, Hyde L, Wei S, Hollingsworth MA. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut* 2003; 52: 827-33.
- Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol* 1999; 276: G941-50.
- Magalhaes JG, Tattoli I, Girardin SE. The intestinal epithelial barrier: how to distinguish between the microbial flora and pathogens. *Semin Immunol* 2007; 19: 106-15.
- Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 179-85.
- Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M, Vesikari T. Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20: 333-8.
- Malin M, Verronen P, Korhonen H, Syvaaja EL, Salminen S, Mykkanen H, et al. Dietary therapy with *Lactobacillus GG*, bovine colostrum or bovine immune colostrum in patients with juvenile chronic arthritis: Evaluation of effect on gut defence mechanisms. *Inflammopharmacology* 1997; 5: 219-36.
- Malin M, Verronen P, Mykkanen H, Salminen S, Isolauri E. Increased bacterial urease activity in faeces in juvenile chronic arthritis: evidence of altered intestinal microflora? *Br J Rheumatol* 1996; 35: 689-94.
- Manzoni P, Mostert M, Leonessa ML, Priolo C, Farina D, Monetti C, et al. Oral supplementation with *Lactobacillus casei* subspecies *rhamnosus* prevents enteric colonization by *Candida* species in preterm neonates: a randomized study. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1735-42.
- Marschan E, Kuitunen M, Kukkonen K, Poussa T, Sarnesto A, Haahtela T, et al. Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are characteristic for chronic low-grade inflammation. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 611-8.
- Meurman JH, Antila H, Korhonen A, Salminen S. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG (ATCC 53103) on the growth of *Streptococcus sobrinus* in vitro. *Eur J Oral Sci* 1995; 103: 253-8.

- Miettinen M, Lehtonen A, Julkunen I, Matikainen S. Lactobacilli and Streptococci activate NF-kappa B and STAT signaling pathways in human macrophages. *J Immunol* 2000; 164: 3733-40.
- 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: 6058-62.
- Miettinen M, Veckman V, Latvala S, Sareneva T, Matikainen S, Julkunen I. Live Lactobacillus rhamnosus and Streptococcus pyogenes differentially regulate Toll-like receptor (TLR) gene expression in human primary macrophages. *J Leukoc Biol* 2008; 84: 1092-100.
- Miettinen M, Vuopio-Varkila J, Varkila K. Production of human tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, and interleukin-10 is induced by lactic acid bacteria. *Infect Immun* 1996; 64: 5403-5.
- Misra S, Sabui TK, Pal NK. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of Lactobacillus GG in infantile diarrhea. *J Pediatr* 2009; 155: 129-32.
- Myllyluoma E, Ahlroos T, Veijola L, Rautelin H, Tynkkynen S, Korpela R. Effects of anti-Helicobacter pylori treatment and probiotic supplementation on intestinal microbiota. *Int J Antimicrob Agents* 2007a; 29: 66-72.
- Myllyluoma E, Ahonen AM, Korpela R, Vapaatalo H, Kankuri E. Effects of multispecies probiotic combination on Helicobacter pylori infection in vitro. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15: 1472-82.
- Myllyluoma E, Kajander K, Mikkola H, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Kankuri E, et al. Probiotic intervention decreases serum gastrin-17 in Helicobacter pylori infection. *Dig Liver Dis* 2007b; 39: 516-23.
- Myllyluoma E, Veijola L, Ahlroos T, Tynkkynen S, Kankuri E, Vapaatalo H, Rautelin H, Korpela R. Probiotic supplementation improves tolerance to Helicobacter pylori eradication therapy—a Placebo-controlled, double-blind randomised pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1263-72.
- Mykkänen H, Zhu H, Salminen E, Juvonen RO, Ling W, Ma J, et al. Fecal and urinary excretion of aflatoxin B1 metabolites (AFQ1, AFM1 and AFB-N7-guanine) in young Chinese males. *International Journal of Cancer* 2005; 115: 879-84.
- Naaber P, Mikelsaar RH, Salminen S, Mikelsaar M. Bacterial translocation, intestinal microflora and morphological changes of intestinal mucosa in experimental models of Clostridium difficile infection. *J Med Microbiol* 1998; 47: 591-8.
- Negretti F, Casetta P, Clerici-Bagozzi D, Marini A. Researches on the intestinal and systemic immunoresponses after oral treatment with Lactobacillus GG in the rabbit. *Dev Physiopathol Clin* 1997; 7: 15-21.
- Niemi SM, Saxelin M, Korpela R. Effects of fiber-rich rye bread and yoghurt with Lactobacillus GG on bowel movement. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 490-15.
- Näse L, Hatakka K, Savilahti E, Saxelin M, Ponka A, Poussa T, et al. Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, Lactobacillus rhamnosus GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res* 2001; 35: 412-20.
- Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P, Taylor DN, Black RE, Cabrera L, et al. A Placebo-controlled trial of Lactobacillus GG to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr* 1999; 134: 15-20.
- Oksanen PJ, Salminen S, Saxelin M, Hamalainen P, Ihantola-Vormisto A, Muurasniemi-Isoviita L, et al. Prevention of travellers' diarrhoea by Lactobacillus GG. *Ann Med* 1990; 22: 53-6.
- O'Sullivan MA, O'Morain CA. Bacterial supplementation in the irritable bowel syndrome. A randomised double-blind Placebo-controlled crossover study. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 294-301.
- Ouwehand AC, Lagström H, Suomalainen T, Salminen S. Effect of probiotics on constipation, fecal azoreductase activity and fecal mucin content in the elderly. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2002; 46: 159-162.
- Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007; 5: e177.
- Pelto L, Isolauri E, Lilius EM, Nuutila J, Salminen S. Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an



- immunostimulatory effect in healthy subjects. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1474-9.
- Piirainen L, Haahtela S, Helin T, Korpela R, Haahtela T, Vaarala O. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on rBet v1 and rMal d1 specific IgA in the saliva of patients with birch pollen allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 338-42.
- Pina DI, Ferreiro SR, Vernetta AT, Cantón OS, Smith MM, Tizziano LG, Albert EH. Optimización de la función intestinal de pacientes con fibrosis quística mediante la administración de probióticos. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69: 501-5
- Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, Kuitunen M, Tiittanen M, Vaarala O, et al. *Lactobacillus* GG effect in increasing IFN-gamma production in infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 131-6.
- Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus* GG. *Gut* 2002; 51: 405-9.
- Quartero AO, Meineche-Schmidt V, Muris J, Rubin G, de Wit N. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD003460.
- Quigley EM, Flourie B. Probiotics and irritable bowel syndrome: a rationale for their use and an assessment of the evidence to date. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 166-72.
- Rafter J, Bennett M, Caderni G, Clune Y, Hughes R, Karlsson PC, et al. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. *American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 85: 488-96.
- Rajilic-Stojanovic M, Smidt H, de Vos WM. Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited. *Environ Microbiol* 2007; 9: 2125-36.
- Rautava S, Arvilommi H, Isolauri E. Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants. *Pediatr Res* 2006; 60: 221-4.
- Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 119-21.
- Rautava S, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy—a randomised, double-blind, Placebo-controlled study. *Br J Nutr* 2009; 101: 1722-6.
- Rinne M, Kalliomaki M, Arvilommi H, Salminen S, Isolauri E. Effect of probiotics and breastfeeding on the bifidobacterium and lactobacillus/enterococcus microbiota and humoral immune responses. *J Pediatr* 2005; 147: 186-91.
- Rinne M, Kalliomaki M, Salminen S, Isolauri E. Probiotic intervention in the first months of life: short-term effects on gastrointestinal symptoms and long-term effects on gut microbiota. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 200-5.
- Roller M, Clune Y, Collins K, Rechkemmer G, Watzl B. Consumption of prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* has minor effects on selected immune parameters in polypectomised and colon cancer patients. *Brit Nutr* 2007; 97: 676-84.
- Ruseler-van Embden JG, van Lieshout LM, Gosselink MJ, Marteau P. Inability of *Lactobacillus casei* strain GG, *L. acidophilus*, and *Bifidobacterium bifidum* to degrade intestinal mucus glycoproteins. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 675-80.
- Salminen S, Salminen E. Lactulose, lactic acid bacteria, intestinal microecology and mucosal protection. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 45-8
- Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, Pousa T, Saxelin M, Ristola M, et al. The efficacy and safety of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG on prolonged, noninfectious diarrhea in HIV Patients on antiretroviral therapy: a randomized, Placebo-controlled, crossover study. *HIV Clin Trials* 2004; 5: 183-91.
- Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, Saxelin M, Vaara M, Ruutu P, et al. *Lactobacillus* bacteremia during a rapid increase in probiotic use of *Lactobacillus rhamnosus* GG in Finland. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1155-60.
- Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008; 134: 577-94.
- Saxelin M. *Lactobacillus* GG - A human probiotic strain with thorough clinical documentation. *Food Reviews International* 1997; 13: 293-313.
- Saxelin M, Ahokas M, Salminen S. Dose response on the faecal

- colonization of *Lactobacillus* strain GG administered in two different formulations. *Microbial Ecol Health Dis* 1993; 6: 119-22.
- Saxelin M, Korpela R, Kajander K, Tynkkynen S, Myllyluoma E, Salusjärvi T, Mattila-Sandholm T. Developing a probiotic multispecies combination for gastrointestinal discomfort. Manuscript submitted for publication, November 2009.
- Saxelin M, Tynkkynen S, Mattila-Sandholm T, de Vos WM. Probiotic and other functional microbes: from markets to mechanisms. *Curr Opin Biotechnol* 2005; 16: 204-11.
- Schenk M, Mueller C. The mucosal immune system at the gastrointestinal barrier. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 391-409.
- Schultz M, Linde HJ, Lehn N, Zimmermann K, Grossmann J, Falk W, et al. Immunomodulatory consequences of oral administration of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in healthy volunteers. *J Dairy Res* 2003; 70: 165-73.
- Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, Sartor RB, Vanherhooft JA, Rath HC. *Lactobacillus* GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterology* 2004; 4: 5.
- Sentongo TA, Cohran V, Korff S, Sullivan C, Lyer K, Zheng X. Intestinal permeability and effects of *Lactobacillus rhamnosus* therapy in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 41-7.
- Seth A, Yan F, Polk DB, Rao RK. Probiotics ameliorate the hydrogen peroxide-induced epithelial barrier disruption by a PKC- and MAP kinase-dependent mechanism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G1060-9.
- Shay K, Truhlar MR, Renner RP. Oropharyngeal candidosis in the older patient. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 863-70.
- Sherman MP, Bennett SH, Hwang FF, Yu C. Neonatal small bowel epithelia: enhancing anti-bacterial defense with lactoferrin and *Lactobacillus* GG. *Biomaterials* 2004; 17: 285-9.
- Shornikova AV, Isolauri E, Burkanova L, Lukovnikova S, Vesikari T. A trial in the Karelian Republic of oral rehydration and *Lactobacillus* GG for treatment of acute diarrhoea. *Acta Paediatr* 1997; 86: 460-5.
- Sitonen S, Vapaatalo H, Salminen S, Gordin A, Saxelin M, Wikberg R, et al. Effect of *Lactobacillus* GG yoghurt in prevention of antibiotic associated diarrhoea. *Ann Med* 1990; 22: 57-9.
- Smerud HK, Kleiveland CR, Mosland AR, Grave G, Birkeland SE. Effect of probiotic milk product on gastrointestinal and respiratory infections in children attending daycare. *Microb Ecol Health Dis* 2008; 20: 80-5.
- Spiller R. Review article: probiotics and prebiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 385-96.
- Strober W, Fuss I, Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 2007; 117: 514-21.
- Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 101-14.
- Suomalainen T, Sigart-Mattila P, Mättö J, Tynkkynen S. In vitro and in vivo gastrointestinal survival, antibiotic susceptibility and genetic identification of *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS. *International Dairy Journal* 2008; 18: 271-8.
- Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armanska M, Mikolajczyk W. Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr* 2001; 138: 361-5.
- Szajewska H, Albrecht P, Topczewska-Cabanek A. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial: effect of *Lactobacillus* GG supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 431-6.
- Szajewska H, Skorka A, Ruszczynski M, Gieruszczak-Bialek D. Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 871-81.
- Tao Y, Drabik KA, Waypa TS, Musch MW, Alverdy JC, Schneewind O, et al. Soluble factors from *Lactobacillus* GG activate MAPKs and induce cytoprotective heat shock proteins in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 290: C1018-30.
- Thomas MR, Litin SC, Osmon DR, Corr AP, Weaver AL, Lohse CM. Lack of effect of *Lactobacillus* GG on antibiotic-associated diarrhea: a randomized, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 883-9.
- Twetman S, Stecksén-Blicks C. Probiotics and oral health effects in children. *Int J Paediatr Dent* 2008; 18: 3-10.

- Tynkkynen S, Singh KV, Varmanen P. Vancomycin resistance factor of *Lactobacillus rhamnosus* GG in relation to enterococcal vancomycin resistance (van) genes. *Int J Food Microbiol* 1998; 41: 195-204.
- Wagner RD, Dohnalek M, Hilty M, Vazquez-Torres A, Balish E. Effects of probiotic bacteria on humoral immunity to *Candida albicans* in immunodeficient bg/bg-nu/nu and bg/bg-nu/+ mice. *Rev Iberoam Micol* 2000; 17: 55-9.
- Wagner RD, Pierson C, Warner T, Dohnalek M, Farmer J, Roberts L, et al. Biotherapeutic effects of probiotic bacteria on candidiasis in immunodeficient mice. *Infect Immun* 1997a; 65: 4165-72.
- Wagner RD, Pierson C, Warner T, Dohnalek M, Farmer J, Roberts L, et al. Biotherapeutic effects of probiotic bacteria on candidiasis in immunodeficient mice. *Infect Immun* 1997b; 65: 4165-72.
- Wallace TD, Bradley S, Buckley ND, Green-Johnson JM. Interactions of lactic acid bacteria with human intestinal epithelial cells: effects on cytokine production. *J Food Prot* 2003; 66: 466-72.
- Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL, Hanner TL, Lupo JV, Young RJ. *Lactobacillus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr* 1999; 135: 564-8.
- Veckman V, Miettinen M, Matikainen S, Lande R, Giacomini E, Coccia EM, et al. *Lactobacilli* and streptococci induce inflammatory chemokine production in human macrophages that stimulates Th1 cell chemotaxis. *J Leukoc Biol* 2003; 74: 395-402.
- Veckman V, Miettinen M, Pirhonen J, Siren J, Matikainen S, Julkunen I. *Streptococcus pyogenes* and *Lactobacillus rhamnosus* differentially induce maturation and production of Th1-type cytokines and chemokines in human monocyte-derived dendritic cells. *J Leukoc Biol* 2004; 75: 764-71.
- Viljanen M, Kuitunen M, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Savilahti E. Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis syndrome infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2005a; 16: 65-71.
- Viljanen M, Pohjavuori E, Haahtela T, Korpela R, Kuitunen M, Sarnesto A, et al. Induction of inflammation as a possible mechanism of probiotic effect in atopic eczema-dermatitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2005b; 115: 1254-9.
- Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind Placebo-controlled trial. *Allergy* 2005c; 60: 494-500.
- Yan F, Cao H, Cover TL, Whitehead R, Washington MK, Polk DB. Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth. *Gastroenterology* 2007; 132: 562-75.
- Zhang L, Li N, Caicedo R, Neu J. Alive and dead *Lactobacillus rhamnosus* GG decrease tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-8 production in Caco-2 cells. *J Nutr* 2005; 135: 1752-6.
- Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, Candelli M, et al. Efficacy of *Lactobacillus* GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1567-74.
- Zoetendal EG, Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut* 2008; 57: 1605-15.

