

**Влияние пробиотической
Культуры *Lactobacillus*
rhamnosus GG на иммунный
ответ организма**

Суржик А.В. “Вопросы современной педиатрии” 2009; 8;2;54-
58.

Контактная информация:

Суржик Александра Витальевна, кандидат медицинских наук, научный менеджер ОАО «Компания Юнимилк»

Адрес: 127015, Москва, ул. Вятская, д. 27, корп. 13/14,
тел.: (495) 775666605 Статья поступила: 21.01.2009 г.,
принята к печати: 01.04.2009 г.

В статье приводится обзор данных о влиянии пробиотической культуры *Lactobacillus rhamnosus GG* на состояние кишечного биоценоза. Особо отмечено влияние *L. rhamnosus GG* на функционирование иммунной системы.

Ключевые слова: пробиотики, Lactobacillus rhamnosus GG, иммунный ответ.

Задолго до начала масштабного изучения микробиоты человека и ее роли в формировании здоровья было известно, что кисломолочные продукты не только усваиваются лучше пресного молока, но и препятствуют развитию нарушений пищеварения, ускоряют процессы выздоровления после ряда инфекционных заболеваний. Еще в начале XX века И.И. Мечников обратил внимание на пользу кисломолочных продуктов, помогающих повысить устойчивость организма к инфекциям и образованию опухолей, благотворно влияющих на нервную систему, обмен веществ, защищающих от преждевременного старения. Эти наблюдения получили широкое развитие в современной нутрициологии и послужили основой для нового направления в пищевой индустрии — создания пробиотических продуктов для профилактики, а также для лечения определенных заболеваний. В настоящее время под пробиотиками понимают живые микробные ингредиенты пищи, которые благоприятно влияют на организм человека, способствуя формированию полноценного

барьера слизистой оболочки кишечника (препятствующего адгезии патогенов), модуляции защитных механизмов организма и улучшению баланса кишечной микрофлоры. Действие пробиотиков не сводится только к заселению кишечника. Доказано, что они положительно влияют на формирование неиммунного защитного барьера кишечника, включающего конкурентную борьбу с другими бактериями за эпителиальные рецепторы и пищевые субстраты, синтез антимикробных факторов, а также ацидификацию химуса, стимуляцию выработки муцина и регенерацию эпителия [1]. Особое место в процессе формирования и функционирования иммунной системы отводится кишечной микрофлоре. Существует точка зрения, что для полного созревания кишечника, лимфоидная ткань которого является частью иммунной системы, необходимо воздействие не только и не столько антигенов пищи, сколько антигенов нормальной микрофлоры. Бактериальный состав определяет дифференцировку Т-супрессоров в пейеровых клетках, они играют огромную роль в форми-

ровании пищевой толерантности, воздействуя на баланс Th1/Th2 лимфоцитов. Причем ключевую роль в данном процессе играют лактобактерии [2]. Используя положительные эффекты пробиотиков, следует помнить, что они являются живыми микроорганизмами, которые при определенных условиях в

организме могут вызывать нежелательные эффекты. К настоящему времени зарегистрированы единичные случаи генерализации пробиотических штаммов микроорганизмов, но эти эпизоды описаны у тяжелобольных с иммунодефицитными состояниями [3].

A.V. Surzhik
Public Corporation «Company Unimilk», Moscow

Influence of probiotic culture Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) on immune response of organism

This article presents review of data of influence of probiotic culture Lactobacillus rhamnosus GG on intestinal biocenosis. Main attention was given to influence of L. rhamnosus GG on functions of immune system. Key words: probiotics, Lactobacillus rhamnosus GG, immune response.

У детей, вследствие незрелости защитного барьера слизистой той оболочки их желудочнокишечного тракта (ЖКТ), безопасность используемых штаммов пробиотиков является ключевым показателем выбора. Производственные штаммы должны быть человеческого происхождения, обладать достаточной антагонистической активностью по отношению к патогенным и условнопатогенным организмам, высокой устойчивостью к агрессивному воздействию кислот и ферментов ЖКТ. Производственные

штаммы должны обладать хорошей адгезией, иметь стабильные генетические характеристики (в частности, не должны содержать R-плазмид, т.е. внехромосомных генетических элементов, детерминирующих множественную устойчивость к антибиотикам). Штаммы не должны иметь аллергизирующих или иных нежелательных антигенных свойств, а также подавлять рост кишечной микрофлоры макроорганизма. Приведенным требованиям соответствует наиболее изученная бактерия Lactobacillus

gammnosus, штамм LGG. Эффекты и безопасность этого пробиотика были доказаны многочисленными исследованиями, проведенными у животных, а также у человека. Эта бактерия была выделена из ЖКТ человека в 1985 г. и относится к нормальной микрофлоре. Для обогащения продуктов LGG используется с 1990 г. Штамм характеризуется хорошей выживаемостью и высокими адгезивными свойствами (рис. 1, 2). Являясь естественным представителем микрофлоры кишечника, LGG не конкурирует с другими бактериями-комменсалами, не вытесняет другие виды лактобацилл. Кроме того, в исследовании *in vitro* показано положительное влияние LGG на адгезию бифидобактерий [4]. LGG достоверно повышают колонизационную резистентность, что включает в себя как предотвращение адгезии патогенов к стенке кишечника, так и препятствие транслокации патогенов. Данные эффекты клинически доказаны в отношении *Salmonella*, *Candida albicans*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* [5, 6]. В литературе (более 400 научных работ) описан целый ряд положительных эффектов LGG на организм человека и их роль в профилактике ряда состояний (табл. 1). Подтверждено профилактическое действие LGG в отношении «диареи путешественников» и кишечных инфекций, кариеса и аллергических заболеваний. Отмечено, что этот пробиотик эффективен для предотвращения побочных эффектов антибактериальной терапии. Доказано также, что LGG ускоряют выздоровление больных с острой диареей. Основное внимание в большинстве исследований было уделено ротавирусной инфекции как наиболее частой причине диареи. В частности, положительное влияние LGG на результаты лечения ротавирусной диареи подтверждено в многоцентровом исследовании ($n = 876$ детей), выполненном «рабочей научной группой по изучению диареи» ESPGHAN [14, 15]. В

заключительном обзоре научной группы указано, что в настоящее время LGG, является единственным пробиотическим штаммом, снижающим риск развития диареи и продолжительность заболевания более 3 дней, — результат, который был получен во всех проведенных исследованиях. Наилучшие показатели отмечены при максимально раннем приеме пробиотика после появления первых симптомов, до развития дегидратации. Следует отметить, что эффект лечения не зависит от формы препарата: порошок или кисломолочный обогащенный продукт. LGG сравнивали с другими штаммами *L. rhamnosus*, при этом меняемыми для лечения и ферментирования молочных продуктов. Установлено, что выздоровление при диарее ускоряет только LGG. Это еще раз подтверждает то наблюдение, что штаммы одного вида различаются по своим свойствам, и доказанные эффекты одного штамма не могут быть экстраполированы на другой.

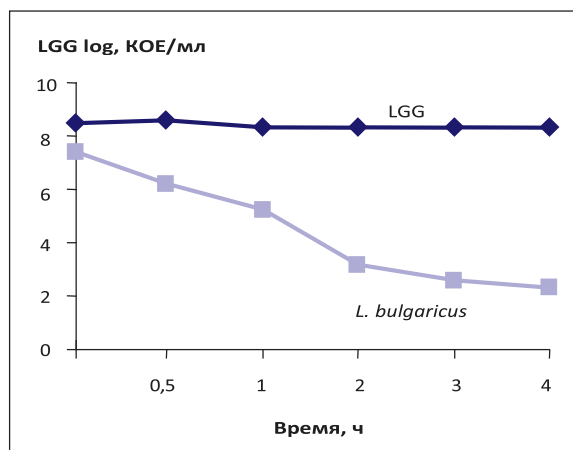


Рис. 1. Выживаемость LGG и *L. bulgaricus* в кислой среде (pH 3,0) [4]

То есть клиническая эффективность каждого штамма должна быть подтверждена специальными исследованиями. Особое место в научной литературе занимает изучение влияния LGG на иммунный ответ. Клиническими маркерами влияния того или

иногo агента на иммунную систему *in vivo* являются: динамика заболеваемости, модуляция вакцинального ответа (уровень выработки вакциноспецифических антител), общий уровень выработки антител, а также патогенспецифических антител, формирование толерантности к антигенам и степень аллергизации организма [16]. Перечисленные характеристики были описаны и для LGG

(табл. 2). Например, в исследовании Н. Szajewska и соавт. дети, госпитализированные по различным (неинфекционным) причинам в гастроэнтерологическое отделение, получали LGG или плацебо дважды в день [7]. Частота ротавирусной инфекции была в обеих группах схожей, но риск развития ротавирусного гастроэнтерита оказался значительно ниже в группе LGG.

Таблица 1. Эффекты LGG на организм человека

Эффект	Клинические проявления	Исследование
Антиинфекционное действие	<ul style="list-style-type: none"> Снижение заболеваемости бактериальными кишечными инфекциями Снижение заболеваемости/облегчение течения ротавирусной диареи 	[7, 8]
Снижение частоты развития «диареи путешественников»	3,9% – в группе, получавшей пробиотик и 7,4% в контрольной группе ($p = 0,05$)	[9]
Положительное влияние на работу кишечника	<ul style="list-style-type: none"> Профилактика запора Снижение метеоризма, в том числе при приеме растительной клетчатки 	[10]
Усиление иммунного ответа	<ul style="list-style-type: none"> Снижение заболеваемости респираторными вирусными инфекциями в детских коллективах Активация поствакцинального иммунитета 	[1]
Антиаллергическое действие	<ul style="list-style-type: none"> Положительное влияние на течение атопического дерматита (на фоне традиционного лечения) Профилактический эффект в отношении развития атопии у детей, в том числе при назначении беременным женщинам и кормящим матерям 	[11]
Антиканцерогенное действие	<ul style="list-style-type: none"> Расщепление токсинов в кишечнике Связывание афлатоксинов 	[12]
Антикариозное действие	Положительное влияние на состав микрофлоры полости рта	[9]
Снижение частоты развития диареи, ассоциированной с антибактериальной терапией	<ul style="list-style-type: none"> Снижение частоты жидкого стула с 48 до 18% ($p < 0,01$) Снижение частоты болей в желудке с 15 до 4% ($p < 0,05$) 	[13]

Таблица 2. Влияние LGG на риск развития инфекционных заболеваний.

Эффект	Ежедневная доза LGG	Длительность исследования	Характеристика группы	Возраст	Исследование
Снижение частоты развития острой диареи, особенно у детей на искусственном вскармливании	3,710 ¹⁰	15 мес	Здоровые дети	6–24 мес	[17]
Снижение частоты развития диареи различной этиологии, в том числе ротавирусной	1–210 ⁸	Во время пребывания в стационаре	Дети, госпитализированные по различным причинам (неинфекционным)	11,6 ± 8,7 мес	[8]
Уменьшение числа дней пропуска вследствие респираторной инфекции, снижение общей заболеваемости, уменьшение числа случаев назначения антибиотиков	1–210 ⁸	7 мес	Здоровые дети в детском учреждении	1–6 лет	[7]
Тенденция к снижению общей заболеваемости, снижение частоты и длительности диареи после марафона	410 ¹⁰	3 мес	Здоровые спортсмены	23–69 лет	[18]

К. Natakka и соавт. изучали влияние молочного продукта, содержащего LGG, на детей, посещающих детские учреждения дневного пребывания [8]. Заболеваемость острыми респираторными инфекциями в таких учреждениях традиционно высокая, особенно в зимний период. Исследование длилось 7 мес, в нем участвовали 570 детей из 18 детских учреждений. Обследованные были разделены на 2 группы, одна получала обогащенный молочный продукт, другая — обычный. Среднее потребление продукта составило 260 мл/сут с концентрацией пробиотика — 1–210⁸. Контроль состояния здоровья и проводимой (в случае необходимости) терапии осуществлялся ежедневно родителями и медицинским персоналом. Отмечено, что дети, получавшие обогащенный продукт, реже пропускали посещения детского учреждения по причине инфекционных заболеваний. На 17% снизилась заболеваемость респираторными инфекциями, на 21% —

заболеваниями среднего уха. Необходимость назначения антибиотиков уменьшилась на 19% [8]. Влияние LGG на активность вакцинального иммунитета также служит достоверным признаком, подтверждающим активацию иммунного ответа пробиотиком. Повышение выработки антител при вакцинации показано как у детей, так и у взрослых волонтеров [19, 20] (табл. 3). Влияние пробиотика на выработку антител подтверждается достоверным увеличением числа плазматических клеток в слизистой оболочке кишечника у лиц, получавших LGG в период ротавирусной инфекции. Увеличение продукции IgA (а в одном исследовании — IgG) сохранялось в течение 3–4 нед после инфекции [21, 22]. Механизм иммуномодулирующего влияния LGG частично показан в исследованиях *in vitro*. Указанный пробиотик индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов, синтезируемых Th1 лимфоцитами, тогда как в отношении Th2

клеток данный эффект отсутствует. LGG активируют нуклеарный фактор NF κ B, являющийся активатором отдельных механизмов реализации врожденного иммунитета, и Toll-рецепторов, отвечающих за

распознавание бактериального лиганда. В исследованиях у животных установлено усиление пролиферации Т и В лимфоцитов селезенки [23].

Таблица 3. Влияние LGG на выработку антител.

Характеристика группы	Исследования	Возраст, мес	Ежедневная доза LGG	Длительность исследования, дни	Число Ig-продуцирующих клеток (острый период)			Число антиген-специфических Ig-продуцирующих клеток (восстановление)		
					IgA	IgG	IgM	IgA	IgG	IgM
Острая диарея (ротавирусная инфекция)	[20]	16 ± 6	10 ¹⁰ 10 ¹¹	26					±	±
		1,3–38,4	210 ¹⁰	35					±	±
	[21]	18 ± 9	10 ¹⁰	26						±
Здоровые дети (противоротавирусная вакцинация)	[8]	2–4	10 ¹¹	35	±	±	±	±	Нет данных*	(на 86й день)
Здоровые взрослые (противополиомиелитная вакцинация)	[11]	20–30 лет	10 ¹⁰	35	Нет данных	Нет данных	Нет данных			±

Примечание:

* Повышение уровня специфического IgG; — статистически значимое повышение ($p < 0,05$);

— повышение, не подтвержденное статистически ($p < 0,1$);

± — различий нет.

Био Баланс® - ежедневный вклад в Ваше здоровье!



The advertisement features two smiling women on the left, one holding a bottle of Bio Balance yogurt. On the right, several bottles of different flavors (Vanilla, Strawberry, Blueberry, etc.) are displayed alongside fresh fruit like oranges, blueberries, and strawberries. The central logo reads 'био баланс' with a green leaf icon. Below it is a circular seal for 'LGG™ by Valio' with the text 'НАИБОЛЕЕ ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В МИРЕ' and 'ЛАКТОБАКТЕРИИ'.

LGG™ - штамм молочнокислых бактерий, разработанный специалистами научного центра Valio, который уже не одно десятилетие используется для обогащения продуктов питания в странах Северной Европы. Широкая база научных исследований подтверждает уникальные свойства LGG™: доказанно усиливает иммунологическую защиту организма и нормализует работу пищеварения. Сочетая всю пользу свежего молока с подтвержденной пробиотической активностью LGG™, Био Баланс™ каждый день дарит Вам здоровье и возрождает внутреннюю энергию к жизни.

www.unimilk.ru

В ряде исследований, проведенных у людей, показано разнонаправленное влияние LGG на иммунитет при различных состояниях: ускорение формирования рецепторов у фагоцитирующих нейтрофилов здоровых при подавлении аналогичного ответа у гиперчувствительных испытуемых при провокации молоком [22]. Е.А. Корниенко и соавт. показали иммуномодулирующее действие LGG, которое заключалось в усилении фагоцитарной активности и выработки sIgA, а также — подавлении активности провоспалительных цитокинов [24]. Вероятно, именно данный регуляторный

эффект частично объясняет эффективность LGG в профилактике аллергических заболеваний. Показательно исследование финских авторов, в которое было включено 159 детей из семей с высоким риском развития аллергии. Были выделены 2 группы — одна получала пробиотик, другая — плацебо. Женщины начинали принимать LGG в период беременности и продолжали прием до 6 месячного возраста ребенка. В случае перехода на искусственное вскармливание пробиотик назначался ребенку. К 26летнему возрасту детей были выявлены существенные различия: атопические заболевания развились у каждого 26го ребенка в группе плацебо и лишь у каждого 46го в группе, получавших LGG. Причем никакой разницы в эффектах при

приеме пробиотика матерью или ребенком не отмечено. Наблюдение за детьми проводили до 76-летнего возраста и указанные различия в частоте аллергических заболеваний сохранялись [25, 26]. Полностью механизмы профилактического действия LGG еще не выяснены. Микробная флора влияет на баланс Th1/Th2, что предопределяет развитие оральной толерантности. Иммунные клетки Th2 продуцируют интерлейкин (ИЛ) 4, который важен для активации эозинофилов. Казеин (и другие пищевые антигены) усиливают индуцированную митогеном пролиферацию лимфоцитов при atopических заболеваниях. Расщепленные под действием LGG казеины снижают продукцию лимфоцитами ИЛ 4, иРНК ИЛ 2, ИФН, подавляют *in vitro* активацию Т клеток [26]. Традиционно считается, что продукты питания — это одно, а лекарства — совсем другое. Однако появление на рынке «функциональных продуктов» меняет эту точку зрения. Функциональные продукты составляют более половины всех продуктов питания в Японии, широко представлены они и в других странах. В последние годы над обогащением

продуктов питания функциональными ингредиентами, в том числе пробиотиками, активно работают отечественные компании. В 2009 г. компания Юнимилк обновила свои хорошо себя зарекомендовавшие свежие кисломолочные продукты Био Баланс, усовершенствовав рецептуру путем включения в продукт пробиотика LGG (106–107 КОЕ/мл). Таким образом, стакан продукта обеспечит 2108 КОЕ микроорганизмов штамма LGG, что соответствует минимальной суточной дозе с доказанным клиническим эффектом. Многочисленные исследования показывают, что употребление LGG с кисломолочными продуктами позволяет добиться положительного эффекта при меньшей дозировке, чем в капсульной форме. Вероятно, это связано с «защитными» эффектами молока на пробиотик, которые улучшают его выживаемость. Таким образом, исследования демонстрируют существенное положительное влияние LGG на организм человека, в первую очередь — в профилактике и лечении инфекционных и профилактике аллергических заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hatakka K., Saxelin M. Probiotics in intestinal and nonintestinal infectious diseases — clinical evidence // *Curr. Pharm. Des.* — 2008. — № 14. — P. 1351–1367.
2. Hooper L., Wong M., Thelin A. et al. Molecular analysis of commensal microbial relationships in the intestine // *Science*. — 2001. — V. 291. — P. 881–884.
3. Marteau P., Seksik P. Tolerance of probiotics and prebiotics // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2004. — V. 38. — P. 67–69.
4. Goldin B.R., Gorbach S.L., Saxelin M. et al. Survival of *Lactobacillus* species (strain GG) in human gastrointestinal tract // *Dig. Dis. Sci.* — 1992. — V. 37, № 1. — P. 121–128.
5. Lim K. Antimicrobial susceptibility of *Bifidobacteria* // *J. Dairy Sci.* — 1993. — V. 76. — P. 2168–2174.
6. Saxelin M. Safety of commercial products with viable *Lactobacillus* strains // *Infec. Dis. Clin. Pract.* — 1996. — V. 5. — P. 331–335.
7. Szajewska H., Kotovska M., Mrukowicz J., et al. Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants // *J. Pediatr.* — 2001. — V. 138. — P. 361–365.
8. Hatakka K., Savilahti E., Ponka A. et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centers: double blind, randomized trial // *B.M.J.* — 2001. — V. 322. — P. 1351–1367.
9. Saxelin M. LGG — Summation: *Lactobacillus* GG and its health effects. — Helsinki: Valio Lt., 2002. — 60 p.
10. Saavedra J.M., Long term consumption of infants' formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004. — V. 79. — P. 261–267.
11. Isolauri E., Suomalainen H. Probiotics: effects on immunity // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — V. 73. — P. 444–450.
12. Guandolini S. *Lactobacillus* GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea // *J.P.G.N.* — 2000. — V. 30. — P. 54–60.

13. Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonson D.L. et al. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic associated diarrhea in children // *J. Pediatr.* — 1999. — V. 135. — P. 564–568.
14. Бельмер С.В., Хавкин А.И. Детская гастроэнтерология на комб пактбдиске. — М.: Пасомар, 2003. — С. 400.
15. Szajewska H., Skorka A., Ruszczynski M. et al. Metaanalysis: Lactobacillus GG for treating acute diarrhea in children // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — V. 25. — P. 871–881.
16. Albers R., Antoine J. Bourdet6Sicard R. et al. Markers to measure immunomodulation in human nutrition intervention studies // *Br. J. Nutr.* — 2005. — V. 94. — P. 452–481.
17. Oberhelman R. A placebo6controlled trial of Lactobacillus GG to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children // *J. Pediatr.* — 1999. — V. 134. — P. 15–20.
18. Kekkonen R., Vasankari T., Vuorimaa T. et al. The effect of probi6 otic on respiratory infection and gastrointestinal symptoms during training in marathon runners // *Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab.* — 2007. — V. 17. — P. 352–363.
19. Isolauri E., Joensuu J., Suomalainen H. et al. Improved immunogenicity of oral D x RRV reassortant rotavirus vaccine by Lactobacillus GG // *Vaccine.* — 1995. — V. 13. — P. 310–312.
20. De Vrese M., Winkler P., Rautenberg P. et al. Effect of Lactobacillus gasseri PA 16/18, Bifidobacterium longum SP 07/3 // *Clin. Nutr.* — 2005. — V. 24. — P. 481–491.
21. Kaila M., Isolauri E., Saxelin M. et al. Viable versus inactivated Lactobacillus GG in acute rotavirus diarrhea // *Arch. Dis. Child.* — 1995. — V. 72. — P. 51–53.
22. Majamaa H., Isolauri E., Saxelin M. et al. Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1995. — P. 20, № 3. — P. 333–338.
23. Miettinen M., Lactobacilli and Streptococci activate NF6kappa B and STAT signaling pathways in human macrophages // *J. Immunol.* — 2000. — V. 1, № 64. — P. 253–258.
24. Корниенко Е.А., Дроздова С.Н., Серебряная Н.Б. Пробиотики как способ повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у детей // *Фарматека.* — 2005. — № 7. — С. 68–70.

25. Kalliomaki M., Salminen S., Poussa T. et al. Probiotics and prevention of atopic disease: 46year followup of a randomized placebo controlled trial // Lancet. — 2003. — V. 361, № 9372. — P. 1869–1871.

26. Myllyluoma E. LGG and immune response. — Helsinki: Valio Ltd., 2008.