

M. Segers, S. Lebeer

На пути к лучшему пониманию взаимодействия *Lactobacillus rhamnosus GG* и организма хозяина

Lactobacillus rhamnosus GG (LGG®) ATCC 53103 впервые были выделены учеными Sherwood Gorbach и Barry Goldin из фекалий здорового взрослого человека (название бактерии образовано из первых букв их фамилий – GG). Бактерию идентифицировали как потенциальный пробиотический штамм в связи с ее устойчивостью к воздействию соляной кислоты и желчи, хорошими показателями роста, высокой адгезивной способностью к эпителию тонкого кишечника. На сегодняшний день LGG® представляет собой один из наиболее изученных пробиотических штаммов. Преимущества применения этого штамма тщательно изучались в клинических и интервенционных исследованиях с участием людей. В этой статье мы представляем обзор последних достижений в области молекулярных знаний о взаимодействии LGG® и организма хозяина, которые позволят лучше понять влияние этого пробиотического штамма на здоровье человека.

Клинические преимущества *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG®)

Благоприятное влияние на состояние желудочно-кишечного тракта у детей и взрослых

Ранее было доказано, что LGG® колонизирует кишечник новорожденных детей значительно лучше, чем взрослых. Оказывается, пренатальный прием LGG® ($1,8 \times 10^{10}$ КОЕ в капсулах ежедневно с 36-й недели гестации) изменяет состав микробиоты новорожденных, способствуя формированию полезной микрофлоры с доминированием бифидобактерий, несмотря на то что общее микробное многообразие достоверно не изменялось. Другие авторы установили, что постнатальный прием LGG® (10^9 КОЕ/сут, лиофилизированный порошок, смешанный с грудным молоком), по-видимому, влияет на характер колонизации тонкого кишечника новорожденных, способствуя появлению значительного видового разнообразия по сравнению с плацебо; однако более детальный анализ не проводился. Вопрос, как именно LGG® может способствовать колонизации бифидобактерий *in vivo*, требует дальнейшего изучения.

Благодаря своим превосходным адгезивным свойствам LGG® часто используется в качестве пробиотика – кандидата для профилактики и лечения гастроинтестинальных инфекционных заболеваний, диареи, хотя его эффективность доказана не в равной мере. Три последующих метаанализа рассматривали целесообразность применения LGG® в лечении острой диареи у детей. Имеющиеся в настоящее время данные подтверждают, что LGG® может уменьшать длительность диареи на 1,05 дня, в частности, у детей, проживающих в Европе и принимающих высокие дозы этого пробиотика ($\geq 10^{10}$ КОЕ/сут). LGG® (10^9 КОЕ/сут в ферментированном молочном продукте) также может уменьшать риск развития приобретенной нозокомиальной гастроинтестинальной инфекции у госпитализированных детей при ежедневном приеме. У перуанских детей с пониженным питанием отмечена низкая распространенность диареи на фоне терапии LGG® (10^{10} КОЕ/сут, лиофилизированный порошок, смешанный с жидким вишневым желатином). Лечение было наиболее эффективным у детей, находившихся на искусственном вскармливании. В то же время продолжительный прием молока, содержащего LGG® (10^8 КОЕ/сут), не оказал значимого влияния на распространенность гастроинтестинальных симптомов у детей, посещавших детские дошкольные учреждения в Финляндии. Необходимо отметить, что в этом неудачном исследовании использовался препарат с более низкой (в 100 раз) суточной концентрацией, хотя другие факторы (состав пробиотического продукта, гетерогенность предметов исследования) также могли сыграть значимую роль. Недавно опубликованный метаанализ доказал, что терапия LGG® может уменьшить частоту возникновения и интенсивность болевого синдрома у детей, страдающих заболеваниями, течение которых сопровождается появлением абдоминальной боли, особенно у детей с синдромом раздраженного кишечника. Необходимо отметить, что клинический эффект хотя и являлся статистически значимым, однако был не очень выраженным, что не стало неожиданностью для ученых, принявших во внимание значительную гетерогенность среди больных с таким синдромом.

При других заболеваниях эффекты LGG® изучены гораздо лучше. В рамках рандомизированного исследования доказано, что пероральный прием LGG® (6×10^9 КОЕ в грудном молоке) предотвращает колонизацию кишечника штаммами *Candida* у недоношенных детей; основополагающие механизмы нуждаются в дальнейшем изучении. Два пилотных исследования продемонстрировали многообещающие результаты применения LGG® (соответственно, 10^{10} КОЕ в обезжиренном молоке и $1,2 \times 10^9$ КОЕ в лиофилизированном порошке ежедневно) при рецидивирующем колите у детей, вызванном *Clostridium difficile*; эти результаты необходимо повторить в более широкомасштабных исследованиях. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании доказано, что назначение пациентам с патологией почек коммерческого йогурта, содержащего LGG®, в течение 8 недель способствует элиминации ванкомицин-резистентных энтерококков у всех участников. В другом широкомасштабном одностороннем слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном с участием детей, которым назначался LGG® (3×10^9 КОЕ/сут,

растворенный в воде или молоке) или плацебо, достоверные различия между основной и контрольной группами зафиксированы только после 3 недель терапии. Механизм элиминации ванкомицин-резистентных энтерококков еще предстоит изучить, но SpaCBA фимбрии LGG® имеют определенную идентичную последовательность (30-40%) с фимбриями *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*.

Возможные эффекты в других нишах организма

Несмотря на то что многие интервенционные исследования направлены на изучение влияния LGG® на желудочно-кишечный тракт, большой интерес представляет определение внекишечных свойств этого пробиотика. Было доказано, что прием LGG® с йогуртом, молоком, леденцами уменьшает количество *Streptococcus mutans* (бактерий, способствующих развитию кариеса) в ротовой полости. Очень длительное употребление молока, содержащего LGG® ($5 \cdot 10 \times 10^5$ КОЕ), по-видимому, уменьшает вероятность развития кариеса у детей. Следует отметить, что влияние кратковременного приема LGG® (4×10^8 КОЕ/сут) на ацидогенность пятен и образование кариеса у взрослых не доказано, хотя в этом исследовании LGG® принимали в таблетках, которые могли быть не самой лучшей формой выпуска. Следует подчеркнуть, что LGG® не ферментирует сахарозу в значимом количестве, т. е. сам по себе этот пробиотический штамм не является кариесогенным (данное свойство иногда приписывают лактобациллам из-за продукции молочной кислоты).

Другие авторы изучали влияние LGG® на состояние респираторной системы. Например, Hojsak и соавт. доказали, что ферментированное молоко, содержащее LGG®, эффективно уменьшало риск развития инфекционных заболеваний органов дыхания (ИЗОД), длившихся >3 дней, у госпитализированных детей. Кроме того, у недоношенных детей, ежедневно получавших капсулы LGG® (10^9 КОЕ) начиная с первой недели после рождения, отмечено достоверное снижение распространенности ИЗОД и эпизодов риновирусной инфекции в течение первых 2 мес жизни. Установлено, что капсулы LGG® (10^9 КОЕ) защищают госпитализированных пациентов от развития вентилятор-ассоциированной пневмонии, особенно вызванной грамотрицательными патогенами, такими как *Pseudomonas aeruginosa*. Длительная терапия LGG® (6×10^9 КОЕ/сут, пероральный регидратационный раствор) больных муковисцидозом, инфицированных *P. aeruginosa*, способствовала уменьшению распространенности обострений заболеваний легких и увеличению массы тела. К сожалению, в этом исследовании не изучался статус инфицирования *P. aeruginosa* после окончания приема LGG®. Очевидно, эта область требует дальнейшего изучения, поскольку весьма вероятно, что именно комбинация антипатогенных и иммунорегуляторных свойств LGG® определяет его потенциал в лечении ИЗОД.

Аллергические заболевания

Потенциальное иммуномодулирующее действие LGG®, которому до сих пор уделялось большое внимание, включает широко обсуждаемое влияние на аллергические заболевания. В исследовании, результаты которого были опубликованы в журнале *The Lancet*, Kalliomaki и соавт. доказали, что пренатальный прием LGG® (10^{10} КОЕ/сут в капсулах или в воде) беременными (2-4 недели) в сочетании с постнатальным употреблением этого пробиотика детьми (6 мес) из семей с отягощенным анамнезом по atopическим заболеваниям достоверно снижает риск развития экземы у детей в возрасте 2, 4 и 7 лет. Однако в группе, получавшей LGG®, отмечалась тенденция к увеличению распространенности аллергического ринита и бронхиальной астмы, тогда как статистически достоверные отличия в распространенности аллергии на коровье молоко отсутствовали. К сожалению, Корр и соавт. не смогли подтвердить профилактическое действие LGG® в отношении экземы, даже используя аналогичный протокол и концентрацию препарата. Причина получения столь разных результатов в настоящее время неизвестна, но считается, что генетические различия обследуемых популяций (финны vs немцы) могли сыграть в этом значительную роль. Кроме того, в немецком исследовании было включено большее количество младенцев вместе с их старшими родными братьями и сестрами, что также могло повлиять на результаты. Вероятно, в исследованиях использовались различные пробиотические



продукты; нельзя также исключить различия в технологии изготовления пробиотических препаратов, в том числе наличие фимбрий.

Что касается пищевой аллергии, то, как сообщалось ранее, прием детьми грудного возраста с аллергией на коровье молоко капсул LGG® (5×10^9 КОЕ) приводит к усилению продукции интерферона- γ стимулированными мононуклеарными клетками периферической крови, что, возможно, обеспечивает возникновение благоприятных TH_1 -иммуномодулирующих сигналов. Действительно, дети грудного возраста становились более толерантными к воздействию пероральных аллергенов в случае, если им назначалась гидролизованная казеиновая смесь в сочетании с LGG® (10^7 КОЕ / 100 мл смеси), по сравнению с детьми, получавшими только искусственную смесь. Прием LGG® ($2,6 \times 10^8$ КОЕ ежедневно в молоке) взрослыми, гиперчувствительными к коровьему молоку, способствовал снижению активности иммуновоспалительного ответа посредством уменьшения экспрессии специфических рецепторов, таких как рецепторы комплемента CR1 и CR3.

Выводы

Является ли LGG® лучшим пробиотическим штаммом на фармацевтическом рынке по сравнению с другими пробиотиками? Вопрос трудный, поскольку ответ на него в значительной мере обусловлен ответом организма хозяина, которому назначен этот препарат. Как указывалось ранее, ответ организма хозяина зависит от комбинации различных бактериальных эффекторов, включая патоген-ассоциированный молекулярный паттерн, взаимодействующий с патоген-распознающими рецепторами.

Эффективность терапии, вероятно, зависит от дозы, фазы роста, состава препарата, времени приема, длительности терапии, возраста и генетических особенностей субъектов, а также других переменных. Одним из очевидных преимуществ LGG® является то, что этот пробиотик хорошо изучен, широко применяется и имеет очень высокий профиль безопасности. LGG® используют более чем в 40 странах мира, но особенно популярен он в Финляндии (годовое потребление на душу населения в 2000 г. составляло 6 л). Одним из доказательств безопасности LGG® является тот факт, что, несмотря на увеличение потребления LGG® в Финляндии и Швеции, уровень бактериемии *Lactobacillus* в этих странах остался неизменным. Использование LGG® в различных клинических исследованиях без развития серьезных нежелательных явлений также подтверждает безопасность препарата. По данным разных авторов, LGG® назначался новорожденным с низкой массой тела при рождении, беременным женщинам, ВИЧ-инфицированным пациентам и больным, находившимся на аппарате искусственной вентиляции легких.

В целом данные уже опубликованных различных клинических исследований LGG®, независимо от их результатов, могут помочь в разработке дизайна новых испытаний, тогда как данные последних молекулярных исследований генов и молекул LGG® способны значительно улучшить понимание их пробиотической функции. Все это позволит повысить достоверность клинических исследований и обосновать потенциальные механизмы действия, что наряду с продолжающимся развитием «омик»-технологий (метагеномики, транскриптомики, метаболомики, детальным секвенированием спонтанных мутаций LGG®) даст возможность контролировать эффективность терапии LGG® и лучше понять пациентов, ответивших и не ответивших на лечение.

Статья печатается в сокращении.

Microbial Cell Factories 2014, 13 (Suppl 1): S7

Перевела с англ. Татьяна Можина

