

Lactobacillus rhamnosus GG для предупреждения рецидивов реактивного артрита у детей

О.Е. Челпаченко¹, <https://orcid.org/0000-0002-6719-5805>, oech57@gmail.com

Е.И. Данилова², <https://orcid.org/0000-0003-0910-6525>, danilowa@list.ru

И.Н. Чайникова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8923-8829>, inchainicova@yandex.ru

В.В. Суменко², <https://orcid.org/0000-0002-7320-7331>, sumenkovv@mail.ru

Е.В. Иванова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4974-8947>, walerewna13@gmail.com

¹ Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11

² Оренбургский государственный медицинский университет; 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6

Резюме

Введение. Результаты многочисленных исследований, свидетельствующих о связи развития реактивного артрита (РеА) с нарушением кишечного микробиоценоза, обуславливают интерес к составляющим микробиоты кишечника микроорганизмам-комменсам как потенциальным инициаторам иммунозависимых воспалительных заболеваний суставов. В связи с этим представляет практический интерес вопрос о целесообразности использования пробиотических препаратов для коррекции кишечной микрофлоры у детей с РеА.

Цель исследования – оценить эффективность *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) в превентивном лечении детей с РеА для предупреждения развития рецидивов.

Материалы и методы. Клинико-микробиологическое исследование включало 60 пациентов с РеА от 3 до 17 лет, которые были разделены на две группы по 30 детей в каждой. Пациенты 1-й группы получали курсы лечения LGG в неактивную фазу заболевания. Пациентам 2-й группы (сравнения) лечение пробиотиком не проводилось. Критериями эффективности терапии служили количество рецидивов РеА при наблюдении в катмнезе в течение 1 года; динамика состояния кишечного микробиоценоза по следующим параметрам: показатель микробной обсемененности (ПМО) кишечных микросимбионтов; способность к биоуплотнению (БПО); уровни лактоферрина и лизоцима в копрофильтратах.

Результаты. У больных РеА, получавших лечение LGG, достоверно реже отмечались РеА в течение 12 мес. проспективного наблюдения относительно группы сравнения. У больных 1-й группы отмечалась положительная динамика состояния кишечного микробиоценоза: ослабление тяжести дисбиоза, снижение уровня лактоферрина, лизоцима в копрофильтратах, ПМО и способность к БПО условно-патогенных микроорганизмов на фоне повышения ПМО и БПО у бифидо- и лактобактерий.

Выводы. Использование LGG в лечении детей с РеА в неактивную фазу заболевания способствует коррекции нарушений микробиоценоза кишечника и снижает количество рецидивов РеА.

Ключевые слова: *Lactobacillus rhamnosus GG*, кишечная микробиота, лечение, реактивный артрит, дети

Для цитирования: Челпаченко О.Е., Данилова Е.И., Чайникова И.Н., Суменко В.В., Иванова Е.В. *Lactobacillus rhamnosus GG* для предупреждения рецидивов реактивного артрита у детей. *Медицинский совет.* 2022;16(1):196–204. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-196-204>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Lactobacillus rhamnosus GG for the prevention of reactive arthritis relapse in children

Olga E. Chelpachenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-6719-5805>, oech57@gmail.com

Elena I. Danilova², <https://orcid.org/0000-0003-0910-6525>, danilowa@list.ru

Irina N. Chainikova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8923-8829>, inchainicova@yandex.ru

Vladimir V. Sumenko², <https://orcid.org/0000-0002-7320-7331>, sumenkovv@mail.ru

Elena V. Ivanova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4974-8947>, walerewna13@gmail.com

¹ Orenburg Federal Research Center of the Ural Branch of RAS; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia

² Orenburg State Medical University; 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia

Abstract

Introduction. The results of numerous studies indicating the relationship between the development of reactive arthritis (ReA) and the disturbance of the intestinal microbiocenosis give rise to interest in commensal microorganisms that make up the intestinal microbiota as potential initiators of immune-dependent inflammatory diseases of the joints. In this regard, the question of the expediency of using probiotic preparations for the correction of ReA patients intestinal microflora is of practical interest.

The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus LGG* (LGG) in the preventive treatment of children with ReA to prevent the development of relapses.

Materials and methods. Clinical and microbiological study included 60 patients with ReA from 3 to 17 years old, who were divided into two groups, 30 children each. Patients of the group 1 received courses of treatment with *LGG* in the inactive phase of the disease. Patients of the group 2 (comparison group) were not treated with probiotic. The criteria for the effectiveness of treatment were the number of relapses of ReA during follow-up observation for 1 year; dynamics of intestinal microbiocenosis condition according to the following parameters: indicator of microbial contamination (IMC) of intestinal microsymbionts; ability to biofilm formation (BF); levels of lactoferrin and lysozyme in coprofiltrates.

Results. In patients treated with *LGG*, relapses of arthritis were significantly less frequent during 12 months of prospective observation relative to the comparison group. Patients of the group 1 showed positive dynamics of the state of intestinal microbiocenosis: a decrease in the severity of dysbiosis, a decrease of lactoferrin and lysozyme level in coprofiltrates, IMC and BF of opportunistic microorganisms against the increase IMC and BF in bifidobacteria and lactobacilli.

Conclusions. The use of *LGG* in the treatment of children with ReA in the inactive phase of the disease contributes to the correction of intestinal microbiocenosis disorders and reduces the number of arthritis relapses.

Keywords: *Lactobacillus rhamnosus GG*, intestinal microbiota, treatment, reactive arthritis, children

For citation: Chelapachenko O.E., Danilova E.I., Chainikova I.N., Sumenko V.V., Ivanova E.V. *Lactobacillus rhamnosus GG* for the prevention of reactive arthritis relapse in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(1):196–204. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-196-204>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время неоспорима триггерная роль микробного фактора (иерсинии, сальмонеллы, шигеллы, клостридии, кампилобактер, хламидии) в развитии реактивного артрита (ReA) у лиц с наследственной предрасположенностью, в т. ч. носителей антигена HLA-B27 [1–3]. В последнее десятилетие в ряде исследований развитие ReA связывается с нарушением кишечного микробиоценоза [4–7]. Возрастает интерес к микроорганизмам-комменсалам, составляющим микробиоту кишечника, как потенциальным инициаторам иммунозависимых воспалительных заболеваний суставов [8, 9]. Кишечные микросимбионты, находясь в тесной связи с биотопом, формируют определенное состояние гомеостаза, зависящее не только от макропартнера, но и от качественного и количественного состава микрофлоры (эубиоз/дисбиоз). Указанные моменты важны для формирования не только здоровья, но и патологии, которая развивается на фоне нарушений кишечной микробиоты [10, 11].

Концепцию участия кишечного микробиоценоза в развитии воспалительных ревматических заболеваний предложили N. Yeoh et al., которые показали, что при наличии эубиоза поддерживается полноценное морфофункциональное состояние суставов. Напротив, нарушения кишечного микробиоценоза являются одним из важных патогенетических звеньев, ведущих к формированию артрита [5]. Повышение проницаемости кишечного эпителия, имеющее место при нарушении микробиоценоза дистального отдела толстого кишечника, способствует транслокации кишечных комменсалов и их метаболитов в кровь с возможным последующим развитием внекишечных воспалительных и аутоиммунных заболеваний, в т. ч. артрита [12–14]. Установлено, что *Klebsiella pneumonia*, *Bacteroides vulgatus* и сульфатирующие бактерии, например, *Desulfovibrio desulfuricans*, выделенные из кишечника, являются участниками патогенеза артри-

та [15]. Выявлено, что гидроген сульфида, продуцируемый сульфатредуцирующими бактериями, способствует развитию повреждения слизистой и, как следствие, приводит к увеличению проницаемости кишечной стенки [15]. Наряду с доказанными ранее артритогенными свойствами *Klebsiella pneumonia*, которые объясняются феноменом антигенной мимикрии к антигену HLA-B27, M. Laurence et al. обнаружили высокую аффинность фунгального пептида грибов рода *Candida* к данному антигену гистосовместимости, расширяя арсенал артритогенных микроорганизмов [16].

В то же время традиционное лечение ReA не учитывает указанные этиопатогенетические звенья развития ReA, что актуализирует дальнейшие клинико-микробиологические исследования, направленные на изучение состояния кишечного микробиоценоза и разработку новых подходов к лечению и профилактике данной патологии. В связи с этим представляет практический интерес вопрос о целесообразности использования пробиотических препаратов для коррекции дисбиотических нарушений в дистальном отделе толстого кишечника у детей с ReA для предупреждения развития рецидивов. На сегодняшний день к штаммам с доказанной клинической эффективностью в лечении и профилактике при различных патологических состояниях, сопряженных с нарушением кишечной микробиоты, относятся *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* [17, 18]. В клинических и экспериментальных исследованиях установлено, что антимикробная активность *LGG* осуществляется путем продукции белков-бактериоцинов и способности к конкурентной колонизации с подавлением роста патогенной микрофлоры [19]. Кроме того, *LGG* обладают иммуномодулирующей способностью: активируют клеточный иммунитет, увеличивают синтез IgA и IgM и подавляют продукцию IgE [20]. Лактобактерии в желудочно-кишечном тракте человека подавляют рост газообразующих, гнилостных и гноеродных условно-патогенных микроорганизмов (УПМ), а также возбудителей острых кишечных инфекций [21]. Наряду

с антибактериальным эффектом, доказано, что использование пробиотиков, содержащих *LGG*, эффективно снижает частоту колонизации желудочно-кишечного тракта грибами рода *Candida*, а также частоту развития инфекционных осложнений у детей [22]. В настоящее время накоплено большое количество исследований, свидетельствующих о положительном эффекте применения *LGG* в лечении и профилактике ряда соматических заболеваний в пульмонологии, нефрологии, аллергологии, детской гастроэнтерологической практике [19].

Цель нашей работы – оценить эффективность *LGG* в превентивном лечении детей с РеА для предупреждения развития рецидивов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинико-микробиологическое исследование включало 60 пациентов с РеА в возрасте от 3 до 17 лет, средний возраст детей составлял $9,8 \pm 0,5$ года. Формирование исследуемых групп детей проводилось на базе отделения кардиоревматологии детского стационара и детской поликлиники Городской клинической больницы №6 (Оренбург). Перед исследованием законные представители пациентов были ознакомлены и подписали документ об информированном добровольном согласии на медицинское вмешательство в соответствии с гл. 4 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Больные были разделены на две группы по 30 детей в каждой. В 1-ю группу вошли 13 девочек ($43,3 \pm 9,04\%$) и 17 мальчиков ($56,6 \pm 9,06\%$); во 2-ю – 14 девочек ($46,6 \pm 9,1\%$) и 16 мальчиков ($53,3 \pm 9,1\%$). Внутри групп достоверных различий по половой принадлежности не выявлено ($p > 0,05$). Пациенты 1-й группы получали курсы лечения пробиотическим препаратом, содержащим штаммы *LGG*, в неактивную фазу заболевания по 1 саше (3,0 г) 2 раза в день, курс лечения 1 мес., с повторением через каждые 3 мес. в течение года для предупреждения развития рецидивов РеА. Дети 2-й группы (сравнения) лечение пробиотическим препаратом не получали. В период исследования детям обеих групп превентивная терапия другими препаратами не проводилась. В исследовании использовался синбиотик, в состав которого входят *LGG* (4×10^9) и фруктоолигосахариды (800 мг), разрешенный к применению у взрослых и детей с 1 мес. Выбранный нами синбиотик для профилактики рецидива РеА имеет паспорт качества и сертификаты GRAS (Generally Recognized As Safe) и QPS (Qualified Presumption of Safety), подтверждающие безопасность и эффективность культуры. Соотношение мальчиков и девочек в каждой группе достоверно не отличалось. Диагноз РеА выставляли в соответствии с критериями, предложенными в федеральных клинических рекомендациях (2015). Критериями включения в исследование были: 1) возраст от 3 до 17 лет; 2) наличие неактивной стадии РеА; 3) отсутствие жалоб; 4) наличие дисбиотических нарушений дистального отдела толстого кишечника, выяв-

ленного при бактериологическом исследовании на дисбиоз; 5) в период исследования пациенты не получали других пробиотических и пребиотических препаратов, а также антибактериальных и противовоспалительных препаратов. Критерии исключения: 1) острая стадия болезни или обострение хронического РеА; 2) наличие интеркуррентных заболеваний.

Всем детям проводилось клинико-лабораторное обследование: сбор анамнеза; клинический осмотр; лабораторные методы, включавшие клинический и биохимический анализ крови; ультразвуковое исследование, рентгенографию и магнитно-резонансную томографию суставов для исключения острой стадии болезни. Исследование микробиоценоза кишечника осуществлялось в соответствии с методическими рекомендациями по применению бактериальных биологических препаратов в практике лечения больных кишечными инфекциями «Диагностика и лечение дисбактериоза кишечника» (1986). Оценка состояния кишечного микробиоценоза по степеням проводилась в соответствии с приказом МЗ РФ от 09.06.2003 №231. Выделение и идентификацию микроорганизмов проводили общепринятыми методами. Способность к БПО определяли на микропланшетном ридере ELx808 (BioTek, США) при длине волны 630 нм [23], оценивали в единицах OD (оптической плотности). Определение лактоферрина (ЛФ) в копрофильтратах проводили методом иммуноферментного анализа с использованием реагентов «Вектор-Бест» (Россия), измеряли в нг/мл. Лизоцим определяли в копрофильтратах фотометрическим методом с ацетонированным микрококком и выражали в мкг/мл. Копрофильтраты готовили с использованием ингибиторов протеаз (ингибитор соевых бобов, контрикал).

Критериями эффективности лечения служили количество рецидивов РеА при наблюдении в катанезе в течение 1 года; динамика состояния кишечного микробиоценоза (сразу после лечения, через 3, 6 и 12 мес.); количество пациентов, у которых имело место снижение показателя микробной обсемененности (ПМО) УПМ – бактерий и дрожжеподобных грибов до уровня 10^3 – 10^4 КОЕ/г; снижение значений показателя БПО (более чем на 20% от исходного уровня) кишечных микросимбионтов, выделенных из кишечника больных РеА; снижение уровня ЛФ и лизоцима в копрофильтратах более чем на 20% от исходного уровня.

Полученные результаты были статистически обработаны с помощью программного обеспечения STATISTICA 10. Анализ полученных данных проводился с помощью параметрических и непараметрических методов статистики с представлением средней арифметической (M) и стандартной ошибки среднего (m). Для выявления статистически значимых различий в сравниваемых группах применялся непараметрический U -критерий Манна – Уитни. Для оценки распределения качественных признаков в группах применялся частотный анализ. Межгрупповые различия при сравнении частот выявлялись по критерию χ^2 Пирсона. Величина ошибки первого рода (α) была установлена при $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

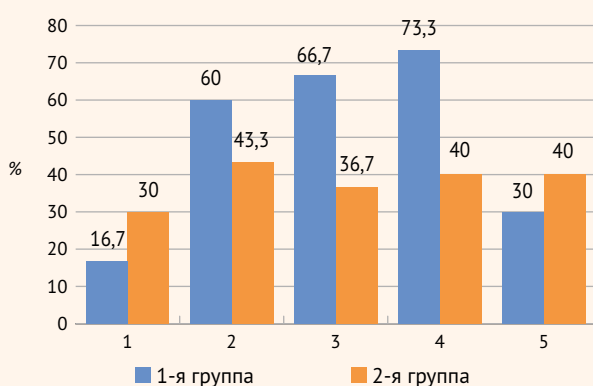
Лечение детей 1-й группы препаратом *LGG* проводилось в период неактивной стадии РеА, что подтверждалось клинико-лабораторным обследованием пациентов. Бактериологическое исследование детей 1-й группы до начала лечения выявило наличие дисбиоза кишечника I степени у 2 (6,6 ± 4,7%), II – у 14 (46,7 ± 9,1%), III – также у 14 детей (46,7 ± 9,1%). Во 2-й группе (сравнения) дисбиоз кишечника I степени имел место у 3 (10,0 ± 5,5%), II – у 12 (40,0 ± 8,9%) и III – у 15 детей (50,0 ± 9,1%). Проспективное наблюдение детей исследуемых групп в течение 12 мес. позволило определить изменение состояния кишечного микробиоценоза. У больных, получавших лечение препаратом *LGG*, отмечалось снижение степени тяжести дисбиоза: количество детей с дисбиозом I ст. достоверно увеличилось до 6 (20,0 ± 7,3%), $p < 0,05$; II – до 22 (73,3 ± 8,1%), $p < 0,05$; III – уменьшилось до 2 детей (6,7 ± 4,7%), $p < 0,05$. В то же время у детей группы сравнения существенных изменений в состоянии кишечного микробиоценоза выявлено не было: количество детей с дисбиозом I ст. – 2 (6,6 ± 4,7%), $p > 0,05$; II – 13 (43,3 ± 9,0%), $p > 0,05$; III – 15 (50,0 ± 9,1%), $p > 0,05$.

Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей эффективности пробиотического препарата *LGG* у больных РеА представлена на рис. 1.

Анализ представленных на рисунке данных показал, что у больных с РеА, получавших лечение *LGG*, достоверно реже отмечались рецидивы заболевания в течение 12 мес. проспективного наблюдения в сравнении с группой больных, не получавших пробиотического лечения ($p < 0,05$).

● **Рисунок 1.** Сравнительная характеристика клинико-микробиологических показателей эффективности лечения препаратом *L. rhamnosus GG*

● **Figure 1.** Comparative characteristics of clinical microbiological indicators of treatment with *L. rhamnosus GG* effectiveness



- 1 – Количество больных с рецидивом в течение 1 года после эпизода артрита
- 2 – Количество пациентов со снижением ПМО УПМ
- 3 – Количество пациентов со снижением БПО выделенных из кишечника УПМ и повышением БПО бифидо- и лактобактерий более чем на 20% от исходного уровня
- 4 – Количество пациентов со снижением уровня лактоферрина в копрофильтратах более чем на 20% от исходного уровня
- 5 – Количество пациентов со снижением уровня лизоцима в копрофильтратах более чем на 20% от исходного уровня

* $p < 0,05$ – сравнение между группами.

● **Таблица.** Динамика показателей микробной обсемененности и уровня биопленкообразования кишечных микросимбионтов, выделенных у детей с реактивным артритом, до и после лечения пробиотическим штаммом *L. rhamnosus GG*

● **Table.** Dynamics of the indicator of microbial contamination and level of intestinal microsymbionts biofilm formation isolated from children with ReA, before and after treatment with the probiotic strain *L. rhamnosus GG*

Группы микроорганизмов	1-я группа (n = 30)			
	Показатель микробной обсемененности микроорганизмов (КОЕ/г)		Биопленкообразование выделенных кишечных микросимбионтов (у. е.)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<i>Escherichia coli (Lac+)</i>	106–108	104–105*	2,3 ± 0,15	1,6 ± 0,12*
<i>Escherichia coli (Lac-)</i>	107–109	106–107	4,0 ± 0,18	2,31 ± 0,11*
<i>Klebsiella spp.</i>	107–109	103–105*	9,35 ± 0,21	4,31 ± 0,22*
<i>Citrobacter spp.</i>	106–109	104–105*	4,76 ± 0,2	2,09 ± 0,14*
<i>Enterobacter spp.</i>	108–109	103–105*	4,8 ± 0,19	3,08 ± 0,21*
<i>Cronobacter spp.</i>	106–108	103–104*	12,1 ± 0,1	8,09 ± 0,09*
<i>Bacillus spp.</i>	109	105*	5,2 ± 0,9	3,11 ± 0,4*
<i>Staphylococcus spp.</i>	107–108	104–105*	5,2 ± 0,9	2,25 ± 0,75*
<i>Enterococcus spp.</i>	108–109	103–104*	5,6 ± 0,6	4,4 ± 0,2*
Грибы рода <i>Candida</i>	105–107	103–104*	5,2 ± 0,9	2,09 ± 0,7*
<i>Bifidobacterium spp.</i>	105–106	108–1010*	11,03 ± 0,98	13,03 ± 0,91*
<i>Lactobacillus spp.</i>	106–107	107–108*	8,07 ± 0,2	9,09 ± 0,4*
<i>Clostridium spp.</i>	107–108	103–104*	9,5 ± 0,8	5,61 ± 0,7*
<i>Bacteroides spp.</i>	107	103*	9,6 ± 0,8	5,1 ± 0,3*
<i>Actinomyces spp.</i>	1010	108	0,31 ± 0,6	0,22 ± 0,4
<i>Propionibacterium spp.</i>	106–107	104–106	1,41 ± 0,9	1,41 ± 0,9

* Критерий достоверности различия сравниваемых показателей при $p < 0,05$.

Динамика показателей ПМО и уровня биопленкообразования (БПО) кишечных микросимбионтов, выделенных у детей с РеА (1-я группа), до и после лечения пробиотиком представлена в табл.

Положительная динамика состояния кишечного микробиоценоза у пациентов 1-й группы проявлялась достоверным увеличением количества больных РеА, у которых отмечалось повышение уровня ПМО выделенных из кишечника микроорганизмов – представителей нормальной микрофлоры (бифидо- и лактобактерий) на фоне снижения ПМО УПМ (бактерий и дрожжеподобных грибов), выделенных при бактериологическом исследовании на дисбиоз, $p < 0,05$ (рис. 1, табл.).

Одним из показателей, характеризующих способность УПМ к персистенции, является БПО, способствующее хроническому течению заболевания. Необходимо отметить, что у обследуемых 1-й группы имели место достоверное снижение уровня БПО у условно-патогенных кишечных

микросимбионтов и повышение данного показателя у микроорганизмов – представителей нормофлоры (бифидо- и лактобактерий), выделенных у детей 1-й группы (табл.).

Кроме того, для подтверждения эффективности превентивного лечения РеА пробиотическим штаммом *LGG* нами использовались критерии, характеризующие состояние антимикробной защиты кишечного биотопа, – уровень ЛФ и лизоцима в копрофильтратах пациентов. Обоснованием для использования данных показателей послужили ранее проведенные исследования Е.В. Ивановой и др. (2015), которые показали связь между уровнем ЛФ и лизоцима в копрофильтратах с тяжестью микробиоценотических нарушений кишечной микрофлоры и возможность использования этих факторов в качестве показателей локальной антимикробной защиты кишечного биотопа [24]. Проведенные исследования позволили определить снижение уровня ЛФ и лизоцима в копрофильтратах детей с РеА, которое достоверно чаще отмечалось у больных, пролеченных *LGG*, в отличие от детей группы сравнения. Динамика показателей уровня ЛФ и лизоцима в копрофильтратах в зависимости от степени дисбиоза кишечника у детей 1-й группы с РеА до и после лечения синбиотиком представлена на рис. 2 и 3.

Данные, представленные на рис. 2 и 3, демонстрируют достоверное снижение уровня ЛФ и лизоцима в копрофильтратах у больных РеА, имеющих нарушение кишечного микробиоценоза, особенно II и III ст., после пробиотической поддержки в течение 12 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценивая роль микробиологических нарушений (дисбиоза) в кишечном биотопе в развитии РеА у детей, следует отметить ряд моментов. Начиная с рождения ребенка состав кишечного микробиома постоянно меняется и вли-

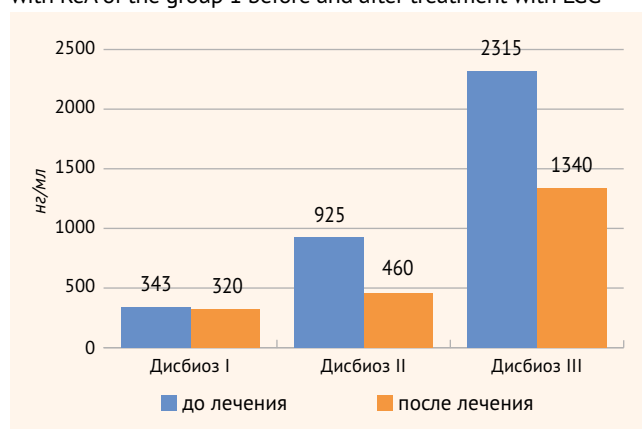
яет на здоровье с пренатального периода на протяжении всего детства. Дисбаланс в структуре микробного сообщества кишечника, проявлением которого является дисбиоз, традиционно связывают с повышенным риском развития инфекций, воспалительных реакций, затрагивающих многие системы органов у детей и взрослых [25]. Последние достижения в технологии секвенирования дали возможность получить глубокую характеристику микробиоты кишечника человека. Это позволило исследовать изменения в структуре кишечных комменсальных сообществ (дисбиоз), которые могут быть вовлечены в возникновение и поддержание различных хронических аутоиммунных заболеваний, таких как воспалительные заболевания кишечника и артрита [26]. Дисбиоз может привести к изменениям в слое эпителиальных клеток кишечника с повышенным воздействием на них различных бактерий и бактериальных продуктов, что приводит к хронической антигенной стимуляции, распространению медиаторов воспаления, активации Т-клеток и развитию воспалительных заболеваний внекишечной локализации [27].

Дисбиоз нарушает тонкий баланс между кишечной микробиотой и хозяином, что может привести к заболеванию. Ось «кишечник – микробиота», структурированная на основе взаимодействий «хозяин – микроб», играет важную роль в этиопатогенезе РеА [28]. Результаты нашего исследования подтверждают, что дисбиоз кишечника является отличительной чертой РеА у детей.

Анализируя полученные результаты, следует обратить внимание на особенности изменения факторов локальной антимикробной защиты (ЛФ и лизоцим), оцениваемых в копрофильтратах, и биологические свойства кишечных микросимбионтов (способность к БПО), выделенных из фекалий детей обследуемых групп. Как известно, около 80% хронических и рецидивирующих микробных инфекций у человека вызываются микроорганизмами с высокой способностью к образованию биопленок,

● **Рисунок 2.** Динамика показателей уровня лактоферрина в копрофильтратах в зависимости от степени дисбиоза кишечника у детей первой группы с реактивным артритом до и после лечения *L. rhamnosus GG*

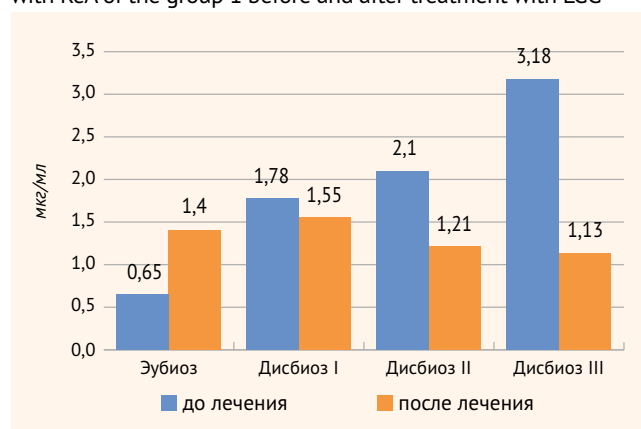
● **Figure 2.** Dynamics of lactoferrin level indicators in coprofiltrates depending on the degree of intestinal dysbiosis in children with ReA of the group 1 before and after treatment with *LGG*



* $p < 0,05$ – сравнение между группами до и после лечения.

● **Рисунок 3.** Динамика показателей уровня лизоцима в копрофильтратах в зависимости от степени дисбиоза кишечника у детей первой группы с реактивным артритом до и после лечения *L. rhamnosus GG*

● **Figure 3.** Dynamics of lysozyme level indicators in coprofiltrates depending on the degree of intestinal dysbiosis in children with ReA of the group 1 before and after treatment with *LGG*



* $p < 0,05$ – сравнение между группами до и после лечения.

особенно из группы УПМ [29–31]. Биопленки – это высокоструктурированные ассоциации микроорганизмов, находящиеся в самовоспроизводящемся внеклеточном матриксе и прикрепленные к биотической или абиотической поверхности. Биопленка дает много преимуществ членам сообщества, включая коллективную способность выживать в присутствии высоких концентраций антибиотиков [32]. Биопленочные клетки в 10–1000 раз менее чувствительны к различным антимикробным агентам, чем их планктонные (свободно живущие) формы [33]. Кроме того, биопленки обладают высокой устойчивостью к иммунной защите хозяина и механизмам клиренса, иммунный ответ хозяина не способен элиминировать биопленочные микроорганизмы [34, 35].

В то время как патогенные биопленки способствуют развитию состояния хронического воспаления, пробиотические биопленки, например лактобацилл, вызывают незначительный иммунный ответ и в условиях воспаления проявляют устойчивые противовоспалительные свойства. Эти пробиотические биопленки колонизируют и защищают кишечник и другие биотопы [36]. Исходя из этого, одним из подходов в стратегии борьбы с биопленками является использование пробиотиков, в частности живых пробиотических штаммов, которые ингибируют патогенные биопленки. В качестве такого штамма с антибиопленочной активностью применяли штамм *E. coli Nissle 1917*, который широко используется для лечения кишечных расстройств [37]. Было доказано, что этот штамм ингибирует БПО патогенных и непатогенных *E. coli*, *S. aureus* и *S. epidermidis* [38]. Для улучшения терапевтического потенциала указанный штамм был генетически модифицирован для синтеза антибактериального фермента дисперсин В, что выразилось в появлении биопленочной активности и в отношении *Pseudomonas aeruginosa* [39].

Использование в данной работе пробиотического штамма *LGG* показало его хорошую эффективность в коррекции нарушений микробиоценоза кишечника у детей с РеА, что проявлялось ингибированием уровня БПО у условно-патогенных кишечных микросимбионтов и, напротив, повышением указанного свойства у микроорганизмов – представителей нормофлоры (бифидо- и лактобактерий). Выявленные эффекты влияния пробиотического штамма *LGG* на БПО нормобиоты и УПМ могут существенно повышать колонизационную способность и антагонистическую активность штаммов микроорганизмов и подавлять эти свойства у УПМ. Тем самым полученные в данной работе результаты расширяют арсенал пробиотических штаммов, способных ингибировать БПО свойства у микроорганизмов, в частности у кишечных УПМ, колонизирующих кишечник детей с РеА.

Рассматривая характер изменений в копрофильтрах одного из ключевых компонентов антимикробной защиты слизистых – ЛФ, следует обратить внимание, что после применения *LGG* его уровень в копрофильтрах существенно снизился. ЛФ рассматривается как медиатор первой линии иммунной защиты и ответа на патогенные микроорганизмы [40]. ЛФ – катионный железосвязываю-

щий белок 78-кД, находящийся в специфических гранулах полиморфноядерных нейтрофильных лейкоцитов и высвобождающийся при их активации [41]. Он также секретируется, например, в слезах, молоке и панкреатическом соке и может играть важную роль в качестве неспецифического противовоспалительного защитного фактора [42].

Антимикробная активность ЛФ реализуется двумя механизмами: один является железозависимым и связан с высоким сродством ЛФ к железу (бактериостатический эффект), а другой обусловлен сродством ЛФ к липополисахариду и определяет прямое бактерицидное действие на грамотрицательные микроорганизмы. В большей мере антимикробное действие ЛФ реализуется благодаря прямому действию его биоактивного пептида лактоферрицина [43]. Недавние исследования показали, что гликозилированные молекулы ЛФ могут значительно усиливать его антимикробный эффект [44].

Иммунomodулирующая и противовоспалительная активность ЛФ связана с его способностью взаимодействовать со специфическими рецепторами клеточной поверхности эпителиоцитов и клеток иммунной системы, а также с его способностью связываться с патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMPs), в основном распознаваемыми Toll-подобными рецепторами [45]. Связываясь с различными мембранными рецепторами, ЛФ влияет на активацию сигнала опасности моноцитов/макрофагов. Например, ЛФ, связавшись с рецептором CD14 на этих клетках, конкурирует с бактериальным липополисахаридом и может ослаблять NF-κB-индуцированную (NF-κB – нуклеарный (ядерный) фактор каппа би) транскрипцию генов различных медиаторов воспаления [46]. Взаимодействуя со специфическими рецепторами на моноцитах/макрофагах и других иммунных и неиммунных клетках, ЛФ ослабляет воспаление, способствует восстановлению тканей и ограничивает распространение инфекционных агентов. Таким образом, ЛФ отчасти механистически действует как медиатор обратной связи при остром воспалении.

В более широком смысле ЛФ может быть классифицирован как белок острой фазы и действует как алармин. Алармины относятся к небольшому семейству белков, высвобождающихся из нейтрофилов при инфекции [47] и играющих важную роль в изменении иммунной реактивности. ЛФ взаимодействует с нейтрофилами и дендритными клетками, способствуя переходу от врожденного иммунитета к адаптивному [48].

Оценивая диагностическую значимость ЛФ, следует отметить, что, с одной стороны, фекальный ЛФ коррелирует с тяжестью воспаления в желудочно-кишечном тракте. С другой – высокий уровень фекального ЛФ может свидетельствовать о наличии инфекционной или воспалительной патологии в кишечнике. Кроме того, повышение уровня фекального ЛФ может предсказывать клинический рецидив еще до того, как у пациента развились симптомы заболевания. Исследование, проведенное Т. Yamamoto et al. (2013), показало, что повышение уровня фекального ЛФ предсказывает клинический

рецидив до того, как у пациента развиваются симптомы болезни Крона [49]. По динамике изменения уровня ЛФ можно контролировать течение заболевания и эффективность медикаментозной терапии. Преимуществом использования ЛФ является тот факт, что после предварительного охлаждения фекалий он может оставаться стабильным в течение нескольких дней при комнатной температуре [50].

Учитывая вышеописанные свойства ЛФ, выявленную динамику изменений его уровня в копрофильтратах детей с РеА можно рассценивать с двух позиций. Во-первых, исходное увеличение уровня ЛФ в копрофильтратах у детей с РеА, особенно выраженное при тяжелой степени дисбиоза, отражает механизмы влияния высокой антигенной нагрузки (вследствие высокого уровня ПМО кишечника УПМ) на локальную иммунную систему слизистой кишечника. Это сопровождается дисбалансом цитокинов (как правило, в сторону увеличения провоспалительных пептидов), усилением миграции нейтрофилов, активацией эпителиоцитов и, как следствие, значительным ростом ЛФ как представителя аларминов. Во-вторых, на фоне лечения пробиотическим штаммом лактобактерий *LGG* отмечается позитивная динамика, сопровождающаяся снижением ПМО, ослаблением БПО у УПМ и снижением уровня ЛФ. Выявленное снижение содержания ЛФ в копрофильтратах можно рассматривать как результат ослабления индуцирующего воздействия негативных факторов на клетки – продуценты ЛФ и проявления его противовоспалительных свойств.

Динамика изменений уровня лизоцима в копрофильтратах была аналогична динамике изменений ЛФ, выявленной в данной работе. У человека лизоцим, являющийся мурамидазой, наряду с ЛФ, также является частью врожденного иммунитета. У млекопитающих лизоцим в избытке содержится в крови и печени, в секрете, включая слезы, моче, слюне, молоке, на поверхности слизистых оболочек (где он может достигать концентрации до 1 мг/мл), а также в фагоцитах, включая макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки [51, 52].

Лизоцим рассматривается как краеугольный камень врожденного иммунитета. Канонический механизм уничтожения бактерий лизоцимом происходит через гидролиз пептидогликана (ПГ) клеточной стенки. Гидролиз лизоцимом ПГ приводит к нестабильности клеточной стенки и гибели бактериальных клеток. Лизоцим также может уничтожать бактерии независимо от гидролиза ПГ посредством механизма, включающего его катионную природу, т. е. образованием пор на мембране бактериальной клетки. В целом деградация бактерий лизоцимом служит двум целям: уничтожению бактерий и высвобождению иммуномодулирующих бактериальных лигандов, включая фрагменты ПГ [51].

Лизоцим играет важную роль в ограничении роста бактерий на поверхности слизистой оболочки и других участках, где он может не только контролировать потенциально патогенные бактерии, но и ограничивать чрезмерный рост микробиоты для предотвращения дисбак-

териоза. Внеклеточный лизоцим также разлагает мультимерный ПГ на растворимые фрагменты, которые активируют NOD-подобные рецепторы (nucleotide-binding oligomerization domain – нуклеотид-связывающий домен олигомеризации) в эпителиальных клетках слизистой оболочки, что приводит к секреции хемотаксических и активирующих факторов для нейтрофилов и макрофагов [53]. В процессе фагоцитоза бактерий, поглощенных фагосомами, содержащими лизоцим и другие деградирующие ферменты, высвобождаются фрагменты ПГ и другие молекулярные паттерны микробов, которые дополнительно активируют провоспалительные и противовоспалительные факторы хозяина, модулируя иммунный ответ хозяина на инфекцию [54]. Лизоцим, проявляя свойства катионных антимикробных пептидов, обладает преимущественно литическим действием в отношении грамположительных бактерий, а также в синергизме с ЛФ уничтожает и граммотрицательные. При этом ЛФ улучшает доступ лизоцима к периплазматическому ПГ [55].

Установленное снижение уровня лизоцима у детей с РеА после применения пробиотика можно рассматривать в качестве фактора нормализации кишечного гомеостаза, поскольку он играет определенную роль в ограничении воспаления [56]. Подтверждением данного феномена являются результаты исследования, свидетельствующие, что лизоцим-опосредованный лизис оказался необходим для индуцирования высвобождения супероксиддисмутазы из потенциального биотерапевтического штамма *L. lactis CNCM I-1631*. Полученный эффект снижал окислительный стресс в кишечнике и улучшал течение колита [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализируя полученные результаты, следует отметить, что на фоне лечения *LGG* у детей с РеА достоверно чаще отмечались позитивные количественные и качественные изменения кишечной микробиоты, а также положительная динамика врожденных факторов антимикробной защиты, что в целом свидетельствовало о нормализации кишечного гомеостаза у детей с РеА под влиянием используемого пробиотического штамма. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что назначение *LGG* может служить способом коррекции нарушений кишечного микробиоценоза у детей с РеА и, как следствие, способствует предотвращению рецидивов заболевания. Для этой цели пробиотический препарат целесообразно назначать в неактивную стадию болезни курсами по 1 мес. с двухмесячными интервалами в течение 12 мес. Положительный эффект применения синбиотика определяет целесообразность использования данного препарата для превентивного лечения, направленного на предупреждение развития рецидивов у детей с РеА.



Поступила / Received 02.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 28.11.2021
Принята в печать / Accepted 28.12.2021

- Алексеева Е.И., Жолобова Е.С. Реактивные артриты у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2003;2(1):51–56. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18167937>.
Aleksseeva E.I., Zholobova E.S. Reactive arthritis in children. *Current Pediatrics*. 2003;2(1):51–56. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18167937>.
- Stavropoulos P.G., Soura E., Kanelleas A., Katsambas A., Antoniou C. Reactive arthritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(3):415–424. <https://doi.org/10.1111/jdv.12741>.
- Cheok Y.Y., Lee C.Y.Q., Cheong H.C., Looi C.Y., Wong W.F. Chronic Inflammatory Diseases at Secondary Sites Ensuing Urogenital or Pulmonary *Chlamydia* Infections. *Microorganisms*. 2020;8(1):127. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8010127>.
- Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C., Finlay B.B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859–904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009>.
- Yeoh N., Burton J.P., Suppiah P., Reid G., Stebbings S. The role of the microbiome in rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(3):314. <https://doi.org/10.1007/s11926-012-0314-y>.
- Manasson J., Shen N., Garcia Ferrer H.R., Ubeda C., Iraheta I., Heguy A. et al. Gut Microbiota Perturbations in Reactive Arthritis and Postinfectious Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(2):242–254. <https://doi.org/10.1002/art.40359>.
- Mauro D., Ciccio F. Gut dysbiosis in Spondyloarthritis: Cause or effect? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(6):101493. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101493>.
- De Oliveira G.L.V., Leite A.Z., Higuchi B.S., Gonzaga M.I., Mariano V.S. Intestinal dysbiosis and probiotic applications in autoimmune diseases. *Immunology*. 2017;152(1):1–12. <https://doi.org/10.1111/imm.12765>.
- Sharip A., Kunz J. Understanding the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Biomolecules*. 2020;10(10):1461. <https://doi.org/10.3390/biom10101461>.
- Meropol S.B., Haupt A.A., Debanne S.M. Incidence and Outcomes of Infections Caused by Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae in Children, 2007–2015. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(1):36–45. <https://doi.org/10.1093/jpids/piw093>.
- Yoo J.Y., Groer M., Dutra S.V.O., Sarkar A., McSkimming D.I. Gut Microbiota and Immune System Interactions. *Microorganisms*. 2020;8(10):1587. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101587>.
- Stoll M.L. Gut microbes, immunity, and spondyloarthritis. *Clin Immunol*. 2015;159(2):134–142. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.05.001>.
- Picchianti-Diamanti A., Rosado M.M., D'Amelio R. Infectious Agents and Inflammation: The Role of Microbiota in Autoimmune Arthritis. *Front Microbiol*. 2018;8:2696. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02696>.
- Paray B.A., Albeshr M.F., Jan A.T., Rather I.A. Leaky Gut and Autoimmunity: An Intricate Balance in Individuals Health and the Diseased State. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9770. <https://doi.org/10.3390/ijms21249770>.
- Carding S., Verbeke K., Vipond D.T., Corfe B.M., Owen L.J. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26191. <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26191>.
- Laurence M., Asquith M., Rosenbaum J.T. Spondyloarthritis, Acute Anterior Uveitis, and Fungi: Updating the Catterall-King Hypothesis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:80. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00080>.
- Isolauri E., Kalliomäki M., Laitinen K., Salminen S. Modulation of the maturing gut barrier and microbiota: a novel target in allergic disease. *Curr Pharm Des*. 2008;14(14):1368–1375. <https://doi.org/10.2174/138161208784480207>.
- Захарова И.Н., Борзова Е.Ю., Симакова М.А. *Lactobacillus rhamnosus* GG: опыт применения в детской гастроэнтерологической практике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(6):20–29. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-6-20-29>.
Zakharova I.N., Borzova E.Yu., Simakova M.A. *Lactobacillus rhamnosus* GG: experience in pediatric gastroenterology. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(6):20–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-6-20-29>.
- Захарова И.Н., Борзова Е.Ю., Симакова М.А. *Lactobacillus rhamnosus* GG: современные возможности применения в пульмонологии, нефрологии, аллергологии, детской гастроэнтерологической практике. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2019;(3):52–60. Режим доступа: https://omnidocctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachej/pediatriya-consilium-medicum/ped2019/ped2019_3/lactobacillus-rhamnosus-gg-sovremennye-vozmozhnosti-primeneniya-v-pulmonologii-nefrologii-allergolog/.
Zakharova I.N., Borzova E.Yu., Simakova M.A. *Lactobacillus rhamnosus* GG: current opportunities of their use in pulmonology, nephrology, allergology and pediatric gastroenterological practice. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019;(3):52–60. (In Russ.) Available at: https://omnidocctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachej/pediatriya-consilium-medicum/ped2019/ped2019_3/lactobacillus-rhamnosus-gg-sovremennye-vozmozhnosti-primeneniya-v-pulmonologii-nefrologii-allergolog/.
- Горелов А.В., Каннер Е.В., Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Вознесенская А.А., Дадашева К.Н. *Lactobacillus rhamnosus* GG: клинические аспекты применения с позиций доказательной медицины. *Медицинский совет*. 2018;(17):66–73. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-66-73>.
Gorelov A.V., Kanner E.V., Maksimov M.L., Ermolaeva A.S., Voznesenskaya A.A., Dadasheva K.N. *Lactobacillus rhamnosus* GG: clinical aspects of the use from the perspective of evidence-based medicine. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(17):66–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-66-73>.
- Свиштушкин В.М., Никифорова Г.Н., Пшонкина Д.М. Преимущества использования экоантибиотиков в лечении воспалительных заболеваний лор-органов. *Медицинский совет*. 2016;(18):86–93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-86-93>.
Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Pshonkina D.M. Benefits of using ecoantibiotics in the treatment of inflammatory diseases of ENT organs. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(18):86–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-86-93>.
- Николаева И.В., Купчихина Л.А. Пробиотики у новорожденных и детей грудного возраста. *Вестник современной клинической медицины*. 2013;6(3):48–53. Режим доступа: http://vskmjournals.org/images/Files/Issues_Archive/2013/Issue_3/VSKM_2013_N_3_p48-53.pdf.
Nikolaeva I.V., Kupchikhina L.A. Probiotics in newborns and infants. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny*. 2013;6(3):48–53. (In Russ.) Available at: http://vskmjournals.org/images/Files/Issues_Archive/2013/Issue_3/VSKM_2013_N_3_p48-53.pdf.
- O'Toole G.A., Kolter R. Initiation of biofilm formation in *Pseudomonas fluorescens* WCS365 proceeds via multiple, convergent signalling pathways: a genetic analysis. *Mol Microbiol*. 1998;28(3):449–461. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1998.00797.x>.
- Иванова Е.В., Бондаренко Т.А., Чайникова И.Н., Перунова Н.Б. Локальные антимикробные факторы и цитокины при дисбиозе кишечника человека. *Российский иммунологический журнал*. 2015;18(1):691–692. Режим доступа: <http://i.uran.ru/nasledie/content/lokalnye-antimikrobnye-factory-i-citokiny-pri-disbioze-kishechnika-cheloveka>.
Ivanova E.V., Bondarenko T.A., Chainikova I.N., Perunova N.B. Local antimicrobial factors and cytokines in human intestinal dysbiosis. *Russian Journal of Immunology*. 2015;18(1):691–692. (In Russ.) Available at: <http://i.uran.ru/nasledie/content/lokalnye-antimikrobnye-factory-i-citokiny-pri-disbioze-kishechnika-cheloveka>.
- Haran J.P., McCormick B.A. Aging, Frailty, and the Microbiome-How Dysbiosis Influences Human Aging and Disease. *Gastroenterology*. 2021;160(2):507–523. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.060>.
- Xue J., Ajuwon K.M., Fang R. Mechanistic insight into the gut microbiome and its interaction with host immunity and inflammation. *Anim Nutr*. 2020;6(4):421–428. <https://doi.org/10.1016/j.aninu.2020.05.007>.
- Picchianti-Diamanti A., Panebianco C., Salemi S., Sorgi M.L., Di Rosa R., Tropea A. et al. Analysis of Gut Microbiota in Rheumatoid Arthritis Patients: Disease-Related Dysbiosis and Modifications Induced by Etanercept. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):2938. <https://doi.org/10.3390/ijms19102938>.
- Verma A., Sharda S., Rathi B., Somvanshi P., Pandey B.D. Elucidating potential molecular signatures through host-microbe interactions for reactive arthritis and inflammatory bowel disease using combinatorial approach. *Sci Rep*. 2020;10(1):15131. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71674-8>.
- Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2(2):114–122. <https://doi.org/10.1038/nrd1008>.
- Jamal M., Ahmad W., Andleeb S., Jalil F., Imran M., Nawaz M.A. et al. Bacterial biofilm and associated infections. *J Chin Med Assoc*. 2018;81(1):7–11. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.07.012>.
- Gloag E.S., Fabbri S., Wozniak D.J., Stoodley P. Biofilm mechanics: Implications in infection and survival. *Biofilm*. 2019;2:100017. <https://doi.org/10.1016/j.biofilm.2019.100017>.
- Lebeau D., Ghigo J.M., Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2014;78(3):510–543. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00013-14>.
- Macià M.D., Rojo-Moliner E., Oliver A. Antimicrobial susceptibility testing in biofilm-growing bacteria. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(10):981–990. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12651>.
- Hanke M.L., Kielian T. Deciphering mechanisms of staphylococcal biofilm evasion of host immunity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:62. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00062>.
- Kernien J.F., Snarr B.D., Sheppard D.C., Nett J.E. The Interface between Fungal Biofilms and Innate Immunity. *Front Immunol*. 2018;8:1968. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01968>.
- Watters C., Fleming D., Bishop D., Rumbaugh K.P. Host Responses to Biofilm. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;142:193–239. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2016.05.007>.
- Rożańska D., Regulska-Iłlow B., Choroszy-Król I., Iłlow R. The role of *Escherichia coli* strain Nissle 1917 in the gastro-intestinal diseases.

- Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2014;68:1251–1256. (In Polish) <https://doi.org/10.5604/17322693.1127882>.
38. Fang K., Jin X., Hong S.H. Probiotic *Escherichia coli* inhibits biofilm formation of pathogenic *E. coli* via extracellular activity of DegP. *Sci Rep*. 2018;8(1):4939. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23180-1>.
 39. Hwang I.Y., Koh E., Wong A., March J.C., Bentley W.E., Lee Y.S., Chang M.W. Engineered probiotic *Escherichia coli* can eliminate and prevent *Pseudomonas aeruginosa* gut infection in animal models. *Nat Commun*. 2017;8:15028. <https://doi.org/10.1038/ncomms15028>.
 40. Kruzel M.L., Zimecki M., Actor J.K. Lactoferrin in a Context of Inflammation-Induced Pathology. *Front Immunol*. 2017;8:1438. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01438>.
 41. Wang B., Timilsena Y.P., Blanch E., Adhikari B. Lactoferrin: Structure, function, denaturation and digestion. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(4):580–596. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1381583>.
 42. Latorre D., Puddu P., Valenti P., Gessani S. Reciprocal interactions between lactoferrin and bacterial endotoxins and their role in the regulation of the immune response. *Toxins (Basel)*. 2010;2(1):54–68. <https://doi.org/10.3390/toxins2010054>.
 43. Chen R., Cole N., Dutta D., Kumar N., Willcox M.D.P. Antimicrobial activity of immobilized lactoferrin and lactoferricin. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2017;105(8):2612–2617. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33804>.
 44. Karav S. Selective deglycosylation of lactoferrin to understand glycans' contribution to antimicrobial activity of lactoferrin. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2018;64(9):52–57. <https://doi.org/10.14715/cmb/2018.64.9.8>.
 45. Rascón-Cruz Q., Espinoza-Sánchez E.A., Siqueiros-Cendón T.S., Nakamura-Bencomo S.I., Arévalo-Gallegos S., Iglesias-Figueroa B.F. Lactoferrin: a Glycoprotein Involved in Immunomodulation, Anticancer, and Antimicrobial Processes. *Molecules*. 2021;26(1):205. <https://doi.org/10.3390/molecules26010205>.
 46. Okazaki Y., Kono I., Kuriki T., Funahashi S., Fushimi S., Iqbal M. et al. Bovine lactoferrin ameliorates ferric nitrilotriacetate-induced renal oxidative damage in rats. *J Clin Biochem Nutr*. 2012;51(2):84–90. <https://doi.org/10.3164/jcbn.11-100>.
 47. De la Rosa G., Yang D., Tewary P., Varadhachary A., Oppenheim J.J. Lactoferrin acts as an alarmin to promote the recruitment and activation of APCs and antigen-specific immune responses. *J Immunol*. 2008;180(10):6868–6876. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.10.6868>.
 48. Yang D., de la Rosa G., Tewary P., Oppenheim J.J. Alarmins link neutrophils and dendritic cells. *Trends Immunol*. 2009;30(11):531–537. <https://doi.org/10.1016/j.it.2009.07.004>.
 49. Yamamoto T., Bamba T., Umegae S., Matsumoto K. The impact of early endoscopic lesions on the clinical course of patients following ileocolonic resection for Crohn's disease: a 5-year prospective cohort study. *United European Gastroenterol J*. 2013;1(4):294–298. <https://doi.org/10.1177/2050640613495197>.
 50. Abraham B.P. Fecal Lactoferrin Testing. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2018;14(12):713–716. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6383158/>.
 51. Callewaert L., Michiels C.W. Lysozymes in the animal kingdom. *J Biosci*. 2010;35(1):127–160. <https://doi.org/10.1007/s12038-010-0015-5>.
 52. Lelouard H., Henri S., De Bovis B., Mugnier B., Chollat-Namy A., Malissen B. et al. Pathogenic bacteria and dead cells are internalized by a unique subset of Peyer's patch dendritic cells that express lysozyme. *Gastroenterology*. 2010;138(1):173–184. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.09.051>.
 53. Zigdon M., Bel S. Lysozyme: a Double-Edged Sword in the Intestine. *Trends Immunol*. 2020;41(12):1054–1056. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.010>.
 54. Ragland S.A., Criss A.K. From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme. *PLoS Pathog*. 2017;13(9):e1006512. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006512>.
 55. Ellison R.T. 3rd, Giehl T.J. Killing of gram-negative bacteria by lactoferrin and lysozyme. *J Clin Invest*. 1991;88(4):1080–1091. <https://doi.org/10.1172/JCI115407>.
 56. Ganz T., Gabayan V., Liao H.I., Liu L., Oren A., Graf T., Cole A.M. Increased inflammation in lysozyme M-deficient mice in response to *Micrococcus luteus* and its peptidoglycan. *Blood*. 2003;101(6):2388–2392. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-07-2319>.
 57. Ballal S.A., Veiga P., Fenn K., Michaud M., Kim J.H., Gallini C.A. et al. Host lysozyme-mediated lysis of *Lactococcus lactis* facilitates delivery of colitis-attenuating superoxide dismutase to inflamed colons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(25):7803–7808. <https://doi.org/10.1073/pnas.1501897112>.

Информация об авторах:

Челпаченко Ольга Ефимовна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной симбиологии Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11; oech57@gmail.com

Данилова Елена Ивановна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии Института последипломного образования, Оренбургский государственный медицинский университет; 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6; daniлова@list.ru

Чайникова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной симбиологии Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11; профессор кафедры нормальной физиологии, Оренбургский государственный медицинский университет; 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6; inchainicova@yandex.ru

Суменко Владимир Валерьевич, к.м.н., доцент кафедры педиатрии Института последипломного образования, Оренбургский государственный медицинский университет; 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6; sumenkovv@mail.ru

Иванова Елена Валерьевна, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной симбиологии Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11; доцент, Оренбургский государственный медицинский университет; 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6; walerewna13@gmail.com

Information about the authors:

Olga E. Chelpachenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of Infectious Symbiology Laboratory, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia; oech57@gmail.com

Elena I. Danilova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Institute of Postgraduate Training, Orenburg State Medical University; 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia; daniлова@list.ru

Irina N. Chainikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of Infectious Symbiology Laboratory, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia; Professor of the Department of Normal Physiology, Orenburg State Medical University; 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia; inchainicova@yandex.ru

Vladimir V. Sumenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Institute of Postgraduate Training, Orenburg State Medical University; 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia; sumenkovv@mail.ru

Elena V. Ivanova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher of Infectious Symbiology Laboratory, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia; Associate Professor, Orenburg State Medical University; 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia; walerewna13@gmail.com