

ІМУНОМОДУЛЮЮЧІ ОСОБЛИВОСТІ СУЧАСНИХ ПРОБІОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

В.О. Бенюк, А.І. Курченко

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Резюме

В оглядовій статті підсумовується досвід застосування пробіотиків для корекції імунного статусу, акцентується вирішальна роль симбіонтних бактерій у формуванні локальної імунної відповіді, зокрема у слизовій оболонці піхви. Автори пропонують алгоритми відновлення нормальної вагінальної мікрофлори з метою підвищення ефективності лікування бактеріального вагінозу.

Ключові слова

Пробіотики, імунітет, цитокіни, Т-лімфоцити, мікробіоценоз, сахароміцети, біфідобактерії, антибіотик-асоційована діарея, бактеріальний вагіноз, ефективність.

Останніми роками накопичена велика база знань про роль мікробіоти шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у підтриманні імунного гомеостазу. Проте питання про можливість використання пробіотичних препаратів для модуляції імунної відповіді, зокрема для зміцнення протиінфекційного захисту, у багатьох аспектах залишається об'єктом дискусії, особливо серед практикуючих лікарів. Багато в чому це пов'язано з тим, що пробіотики різного складу і різних виробників істотно відрізняються. Тому невдалий досвід застосування недостатньо дієвих препаратів часто «кидає тінь» на принципову можливість зміцнення протиінфекційної стійкості за допомогою пробіотиків. Тим більше, що як і в будь-якому дискусійному питанні, існують скептичні погляди на роль пробіотиків при відновленні імунного статусу.

По-перше, види й штами пробіотичних бактерій істотно розрізняються не лише за вираженістю, але й за характером дії, причому між здатністю бактерій-симбіонтів коригувати розлади мікробіоти та їх імуномодулюючою активністю далеко не завжди є прямий зв'язок.

© В.О. Бенюк, А.І. Курченко

По-друге, до складу деяких сучасних пробіотиків (на відміну від монокомпонентних препаратів першого покоління) входять симбіонтні бактерії.

І головне — ефективність пробіотиків безпосередньо залежить від лікарських форм, які повинні забезпечити високу біодоступність усіх компонентів (для комплексних препаратів), насамперед доставку пробіотичних бактерій, що входять до їх складу, живими в необхідні відділи кишківника.

Взаємовідносини мікробіоти та макроорганізму формувалися десятки й навіть сотні мільйонів років. Бактерії з'явилися на Землі приблизно на 2 млрд років раніше за перші ознаки еукаріотичного життя й заселили відповідні земні та водні ніші планети. Мітохондрії та хлоропласти еукаріотичних клітин виділились від бактерій, що свідчить про активну роль останніх в еволюції вищих організмів. З появою багатоклітинних форм життя прокаріоти надбали здатність заселяти нові анатомічні ніші. Тварини стали для бактерій стабільними екосистемами, багатими на харчі, тому здоров'я хазяїна стало для мікробіоти первинним [1, 3, 4].



Людина й інші ссавці еволюціонували спільно з трильйонами мікроорганізмів, і це призвело до того, що велике число останніх пристосувалося до колоній деяких біотопів макроорганізму. Попри те, що мікроби заселили різні ділянки нашого тіла, включаючи шкіру, порожнину рота, слизові оболонки сечостатевої й дихальної систем, саме нижні відділи ШКТ характеризуються найбільшою щільністю та різноманітністю коменсалів. У дистальній частині тонкої кишки, й особливо в товстій кишці, мешкають бактерії, археї, гриби, найпростіші, а в деяких випадках багатоклітинні гельмінти. Проте бактерії, безумовно, домінують: їх загальне число в товстій кишці сягає 100 трлн. Недавні успіхи у визначенні бактерійного геному мікробіоти (так званого мікробіому) свідчать про те, що число генів нашого мікробіому більше ніж у 150 разів перевершує це в людини [5].

Ссавці філогенетично навчилися отримувати користь від такої величезної маси різноманітних резидентних бактерій, які, зокрема, допомагають перетравлювати комплексні вуглеводи й забезпечують макроорганізм найважливішими нутрієнтами. Проте роль мікробіоти далеко не обмежується участю в травленні. Підкоряючись законам біологічної доцільності, ссавці (включно з людиною), образно кажучи, уклали з багатьма з резидентних мікробів не лише «пакт про ненапад», але й «договір про взаємодопомогу» на випадок зовнішніх загроз, у тому числі тих, які надходять від патогенних вірусів і бактерій. Є серйозні аргументи вважати, що мікробіота зіграла ключову роль в еволюції імунної системи нашого організму [4]. До того ж неонатальне та постнатальне заселення нашого організму, особливо ШКТ, мікробами визначає характер онтогенетичного розвитку мукозального й системного імунітетів, а також ефективність та адекватність протиінфекційної відповіді [6].

Якщо захисна роль кишкової мікробіоти безпосередньо в травному тракті, пов'язана з продукцією бактеріоцинів, підкисленням навколишнього середовища, утворенням біоплівки, конкуренцією з патогенами за поживні й ростові чинники, тобто з колонізаційною резистентністю [7-9], давно вже не викликає сумнівів, то регуляція імунних реакцій за межами травної системи, зокрема в респіраторному тракті, доведена відносно недавно.

Продемонстровано важливу роль кишкових бактерій-коменсалів у реалізації імунної відповіді проти вірусу грипу, зокрема в дозріванні вірус-специфічних CD4+ і CD8+ Т-клітин. В експериментах *in vivo* виснаження мікробіоти внаслідок перорального приймання антибіотиків істотно знижувало стійкість до інтраназального зараження вірусом грипу А та збільшувало летальність інфікованих тварин. Це пов'язано зі зниженням Т- і В-клітинних імунних реакцій, а також пригніченням міграції дендритних клітин у респіраторному тракті [10]. Останні дані узгоджуються з клінічними спостере-

женнями, які свідчать про тяжкий перебіг грипу та інших респіраторних вірусних інфекцій під час приймання антибактеріальних засобів, що призводило до пригнічення мікробіоти.

Розкрито ключові молекулярні механізми, за рахунок яких кишкові бактерії підсилюють протівірусну відповідь. По-перше, це стимуляція Toll-подібних рецепторів (TLR). TLR-2 розпізнають ліпотейхоеві кислоти та ліпопротеїни бактеріальних клітинних стінок. TLR-4 є сенсорами ліпополісахаридів грамнегативних бактерій. Ректальне введення лігандів TLR мишам відновлювало пригнічену антибіотиками протівірусну імунну відповідь і стійкість до інтраназального зараження вірусом грипу А [10]. Також встановлено роль NOD-подібних рецепторів (NLR), зокрема включення їх інфламасом як сенсорів бактеріальних компонентів, що активують протівірусну відповідь [11]. Продукти деградації клітинних стінок бактерій-коменсалів, зокрема мурамідпептидів, будучи лігандами цих рецепторів [12], істотно посилюють протівірусний захист організму, зокрема від збудників грипу [13].

Сьогодні з упевненістю можна констатувати, що питання про можливість використання пробіотиків як засобів модуляції імунної відповіді остаточно трансформувалося з дискусійного в риторичне. Однозначність позитивної відповіді на це питання базується на переконливих доказах. По-перше, еволюційно закріплена роль мікробіоти ШКТ у регуляції імунного гомеостазу, по-друге, можливість кількісно та якісно коригувати мікробіологічні й імунні показники при введенні симбіонтних бактерій *per os*.

З імуномодулюючою дією пов'язані доведені ефекти пробіотиків на організм людини [15]:

- запобігання та/або зниження вираженості інфекцій респіраторного тракту, урогенітальних та інфекційних захворювань;
- запобігання та/або зниження вираженості алергічних захворювань у дітей;
- зниження концентрації канцерогенних ензимів і/або гнильних (бактеріальних) метаболітів у кишківнику;
- запобігання та/або зниження вираженості й тривалості ротавірусної та антибіотик-асоційованої діареї, а також зниження проявів непереносимості лактози.

Отримані попередні позитивні дані щодо застосування пробіотиків при автоімунних захворюваннях (зокрема, при артритях) потребують додаткових клінічних підтверджень.

Розглядаючи сучасні пробіотики як імунотропні засоби, слід виділити низку феноменів, які відрізняють їх від інших імуностимулюючих та імуномодулюючих препаратів.

По-перше, це стійкість імунотропної дії, обумовлена власне пробіотичним ефектом. Нормалізація та стабілізація кількісних і якісних показників мікробіоти ШКТ, які досягаються в результаті кур-

сового застосування пробіотиків, є фундаментом їх тривалого впливу на імунний гомеостаз. Інші імунотропні препарати, наприклад рекомендовані для лікування та профілактики респіраторних інфекцій (синтетичні імуномодулятори), залишають лише короткочасний слід після завершення їх застосування.

По-друге, симбіотні бактерії, що входять до складу пробіотиків, передають не тільки сигнали, які активують протиінфекційний захист, але й сигнали толерантності до власних і чужих антигенів. За рахунок цього пробіотичні препарати знижують імовірність розвитку алергічних та аутоімунних захворювань. Завдяки толерогенним властивостям пробіотиків при їх застосуванні мінімізується ризик гіперстимуляції імунітету.

На підтвердження цієї тези можна навести такі факти. Відомо, що нераціональне застосування антибактеріальних засобів і відсутність/недостатність грудного вигодовування в дитинстві збільшують імовірність розвитку харчової алергії та atopічного дерматиту [14, 16]. Встановлено, що застосування в ранньому віці пробіотичних препаратів, зокрема тих, що містять лактобацили й біфідобактерії, знижує ймовірність розвитку алергічних захворювань [17]. Також виявлені істотні дисбіотичні зміни, асоційовані з ревматоїдним артритом, системним червоним вовчаком та іншими аутоімунними захворюваннями [18]. Яскравим прикладом толерогенної активності симбіотних бактерій є хвороба Крона, коли генетичний дефект передачі протизапальних сигналів від компонентів бактеріальних клітинних стінок — мурамілпептидів — через NOD2-рецептори призводить до розвитку важкого запального захворювання кишківника [12].

По-третє, слід зазначити еволюційно закріплений механізм передачі сигналів стимуляції протиінфекційного захисту й толерантності до власних і чужих антигенів зі шлунково-кишкового тракту в інші біотопи організму, зокрема у слизові респіраторного тракту й сечостатевої системи. Цей феномен отримав назву «імунної солідарності слизових» [19]. Застосовуючи пробіотичні препарати, ми імітуємо природний шлях регуляції системних імунних реакцій, який обумовлений циркуляцією бактеріальних компонентів і продуктів, а також імунних медіаторів і клітин зі шлунково-кишкового тракту в інші органи й тканини нашого організму. Важливим є й те, що розкриті основні молекулярні механізми цього феномену, зокрема ліганд-рецепторні взаємодії, які зумовлюють міграцію імунокомпетентних клітин і дистанційну передачу відповідних сигналів.

Встановлені суттєві міжвидові та міжштамові відмінності в імуномодулюючій активності симбіотних бактерій. Причому ці відмінності стосуються не тільки вираженості, а й характеру імунотропних ефектів. Яскравим прикладом є дослідження імуномодулюючої активності 21 штаму чотирьох видів біфідобактерій [20]. Частина з них у культу-

рі мононуклеарних клітин людини *in vitro* індукує продукцію цитокінів Th1-профілю: інтерферону- γ (IFN- γ) і фактора некрозу пухлини (TNF). Друга група штамів головним чином зумовлює синтез інтерлейкіну-17 (IL-17) при відносно низькій продукції IFN- γ і TNF (Th17-профіль). Третя група переважно стимулює вироблення IL-10 при низькому рівні продукції Th1- і Th17-цитокінів (Treg-профіль). Тобто різні штами біфідобактерій індукували або прозапальні медіатори, або протизапальні цитокіни. До того ж обробка різними бактеріальними штамми дендритних клітин по-різному змінювала їх здатність поляризувати диференціювання незрілих Т-клітин, визначаючи баланс субпопуляцій CD4+ Т-клітин: Th1 /Th17 /Treg. Встановлено, що Th1-клітини необхідні для імунної відповіді проти вірусів і бактерій із переважним внутрішньоклітинним паразитуванням (мікоплазми, хламідії, уреоплазми тощо), Th17 — для імунної відповіді проти екстрацелюлярних бактерій і грибів, тоді як Treg забезпечують імунну толерантність, тобто запобігають надлишковим імунним реакціям щодо власних і чужорідних субстанцій.

Водночас є дослідження, котрі демонструють відмінності імуномодулюючих ефектів 4 штамів лактобацил і 2 штамів біфідобактерій (*Bifidobacterium longum* SP 07/3 і *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5) [21]. Усі бактерії збільшували експресію активіційних маркерів на Т-клітинах і природних кілерів (NK), а також посилювали цитотоксичну активність останніх. При цьому лактобацили стимулювали переважно продукцію цитокінів Th1-профілю, а зазначені штами біфідобактерій — протизапальних медіаторів. Встановлена помітна здатність *Bifidobacterium longum* SP 07/3 і *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5 одночасно посилювати активність основних клітинних ланок імунної системи, що беруть участь у протівірусній відповіді, та індукувати сигнали імунної толерантності.

Окремої уваги заслуговує вивчення ефективності пробіотиків у відновленні порушеної мікробіоти статевої системи. Встановлено й те, що бактерії, які в нормальних умовах живуть у вагінальній слизовій, є невід'ємною та необхідною складовою забезпечення місцевого імунного гомеостазу жінки [22, 24]. Відомо, що епітелій слизової оболонки піхви діє як фізичний бар'єр та імунологічний посередник, який забезпечує перший захист від можливих інфекцій. Епітелій за гістологічною будовою є багатошаровою плоскою тканиною, де нижні, або базальні шари мають щільну будову, а верхні — мікроскопічні дефекти щільності з'єднання [23, 25]. Відповідно, верхні шари є проникними для води, розчинних білків, вірусів, вагінальної мікрофлори, імунокомпетентних клітин (наприклад, CD4+ Т-клітин і макрофагів), а також молекулярних медіаторів імунної системи (наприклад, цитокінів). Водночас епітелій піхви та цервікального каналу



забезпечує місцевий імунологічний захист шляхом надання толерантності до мікробів, а також бере участь у рекрутингу імунокомпетентних клітин до слизової оболонки. У передній лінії неспецифічного імунного захисту епітеліальні клітини експресують медіатори розпізнавання, включаючи Toll-подібні рецептори (TLR), які реагують на мікробні молекулярні структури [25, 26].

Найпоширенішим захворюванням жінок фертильного віку є дисбіоз піхви, або бактеріальний вагіноз (БВ), який зустрічається у 90% випадків популяції. Незважаючи на численні дослідження з цієї актуальної проблеми, питання про етіологію БВ залишається відкритим. Досі остаточно не встановлено, чи виникає цей стан через екзогенні патогени або через активацію опортуністичних представників ендогенної мікробіоти, коли порушені процеси власної біорегуляції [2, 25, 27].

Важливим є той факт, що пацієнтки, які страждають на БВ, окрім скарг на неприємні симптоми та погіршення якості сексуального життя на тлі порушення місцевого (вагінального) імунітету, мають підвищений ризик інфікування та розвиток запальних процесів органів малого таза. У таких умовах на тлі застосування антибактеріальних, протипротозойних і протигрибкових препаратів доцільно в комплексному лікуванні БВ приділити увагу відновленню вагінальної мікробіоти — така стратегія комплексного лікування забезпечить посилення активності локального клітинного імунітету і зможе попередити можливі рецидиви.

Ефективність пробіотиків у лікуванні вагінального дисбіозу доведена численними матеріалами [30-36]. Для досягнення вираженої пробіотичної та імуотропної дії, з нашої точки зору, доцільно використовувати сучасні препарати, до яких відноситься інноваційний комплексний пробіотик Лакто®.

Лакто® — препарат, який забезпечує швидке та ефективно купірування симптомів діареї різного генезу, ротавірусної інфекції, застосовується для профілактики антибіотик-асоційованої діареї (ААД); відновлення флори шлунково-кишкового тракту, піхви, назофарингеальної ділянки. Одна капсула Лакто® містить: *Saccharomyces boulardii* — $0,325 \times 10^9$; *Lactobacillus sporogenes* — $0,325 \times 10^9$; *Lactobacillus rhamnosus* — $0,325 \times 10^9$; *Bifidobacterium longum* — $0,325 \times 10^9$.

Сахароміцети буларді (*Saccharomyces boulardii*) проявляють протидіарейну (антисекреторну) дію, обумовлену зниженням цАМФ в ентероцитах, що приводить до зменшення секреції води та натрію в просвіт кишківника. Антимікробна властивість обумовлена здатністю *Saccharomyces boulardii* пригнічувати розвиток патогенних і умовно-патогенних бактерій і грибів, які порушують біоценоз кишківника. *Saccharomyces boulardii* виявляють антагонізм щодо: *Clostridium difficile*, *Clostridium pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*,

Pseudomonas aeruginosa, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Vibrio cholerae*, а також *Entamoeba histolytica*, *Lamblia*, *Enterovirus*, *Rotavirus*. Антитоксична дія обумовлена виробленням протеаз, які розщеплюють токсин А і В, котрі виробляє *Clostridium difficile*, і рецептор ентероциту, з яким зв'язується токсин (особливо відносно цитотоксину А *Clostridium difficile*). За рахунок підвищення активності дисахаридаз тонкого кишківника (лактази, сахарази, мальтази) проявляється ферментативна дія. Підвищений синтез IgА ентероцитами тонкої кишки індукує посилення локального імунітету [29]. Трофічна дія на слизову оболонку тонкої кишки — за рахунок звільнення сперміну та спермідину. Генетично обумовлена стійкість до антибіотиків дає підставу їх одночасного використання для профілактики розвитку ААД [27, 28].

Bacillus coagulans (*Lactobacillus sporogenes*) проявляють антагоністичну активність відносно патогенних й умовно-патогенних мікроорганізмів і створюють сприятливі умови для розвитку корисної мікрофлори кишківника за рахунок ферментації глюкози, маноз, фруктози й сахарози до молочної кислоти (L+, не викликає метаболічного ацидозу) та синтезу бактеріоцинів, які пригнічують розвиток ентерококів, лістерій та інших умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів.

Lactobacillus rhamnosus є представниками нормальної флори кишківника й піхви, які конкурують за рецептори ентероцитів із патогенними та умовно-патогенними бактеріями та грибами; ферментують лактозу (молочний цукор) та інші вуглеводи в молочну кислоту, забезпечуючи антагоністичну дію відносно патогенних і умовно-патогенних бактерій і грибів; нормалізують вагінальну мікрофлору, відновлюючи природне кисле середовище в піхві (рН 3,8-4,5), і підвищують стійкість слизової оболонки до дії патогенних мікроорганізмів.

Bifidobacterium longum є представниками нормальної мікрофлори кишківника: вони конкурують за рецептори ентероцитів із патогенними та умовно-патогенними бактеріями й грибами; ферментують з утворенням кислот (переважно оцтової і молочної) глюкозу, лактозу, сахарозу й манозу; синтезують антибіотичні субстанції (пригнічують ріст умовно-патогенних мікроорганізмів), вітамін К, пантотенову кислоту, вітаміни групи В: В₁ — тіамін, В₂ — рибофлавін, В₃ — нікотинову кислоту, В₉ — фолієву кислоту, В₆ — піридоксин.

Тривалість застосування Лакто® при гострих порушеннях мікробіоценозу кишківника — 5 днів; при вагінальному дисбіозі — 5-10 днів; при хронічних порушеннях мікробіоценозу — 3-4 тижні.

Підсумовуючи огляд, слід відмітити, що для використання як імуномодуляторів можна рекомен-

дувати пробіотики, які включають штами з експериментально й клінічно доведеною імунотропною активністю. У разі використання симбіотиків, тобто комплексів пробіотичних штамів, необхідно вра-

ховувати можливість синергізму в реалізації одних біологічних ефектів й антагонізму — інших, що вимагає додаткових спеціальних досліджень.

Надійшла до редакції 18.03.2016 р.

Список використаної літератури

1. Бенюк В.О. Клініко-імунологічні паралелі у жінок з патологією ендометрією / А.І. Курченко, В.О. Бенюк, В.М. Гончаренко // Імунологія та алергологія. — 2014. — № 4. — С. 17.
2. Бенюк В.А. Современный менеджмент бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста / В.А. Бенюк, Е.А. Щерба, Л.Д. Ласовецкая, Ю.И. Бойчук, Н.С. Онищук // The International Scientific Association «Science & Genesis» European Scientific Project. Scientific and educational journal. — С. 7.
3. Бенюк В.О. Особливості функціонального стану слизової оболонки піхви та шийки матки за умов мікт-інфекції / В.О. Бенюк, О.А. Щерба // Здоровье женщины. — 2013. — № 3. — С. 71-76.
4. Lee Y.K., Mazmanian S.K. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? // Science. — 2010. — Vol. 330. — P. 1768-1773.
5. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. MetaHIT Consortium // Nature. — 2010. — Vol. 464 (7285). — P. 59-65.
6. Sjogren Y.M., Tomicic S., Lundberg A. et al. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses // Clin. Exp. Allergy. — 2009. — Vol. 39 (12). — P. 1842-1851.
7. Guiot H.F. Role of competition for substrate in bacterial antagonism in the gut // Infect. Immun. — 1982. — Vol. 38 (3). — P. 887-892.
8. Nes I.F., Diep D.B., Havarstein L.S. et al. Biosynthesis of bacteriocins in lactic acid bacteria // Antonie Van Leeuwenhoek. — 1996. — Vol. 70 (2-4). — P. 113-128.
9. Servin A.L. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens // FEMS Microbiol. Rev. — 2004. — Vol. 28 (4). — P. 405-440.
10. Ichinohe T., Pang I.K., Kumamoto Y. et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. — 2011. — Vol. 108 (13). — P. 5354-5359.
11. Fitzgerald K.A. NLR-containing inflammasomes: Central mediators of host defense and inflammation // European Journal of Immunology. — 2010. — Vol. 40 (3). — P. 595-598.
12. Inohara N., Ogura Y., Fontalba A. et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2: Implications for Crohn's disease // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278 (8). — P. 5509-5512.
13. Coulombe F., Fiola S., Akira S., Cormier Y., Gosselin J. Muramyl dipeptide induces NOD2-dependent Ly6C(high) monocyte recruitment to the lungs and protects against influenza virus infection // PLoS One. — 2012. — Vol. 7 (5). — P. 367-372.
14. Ng S.C., Hart A.L., Kamm M.A., Stagg A.J., Knight S.C. Mechanisms of action of probiotics: recent advances // Inflamm. Bowel Dis. — 2009. — Vol. 15 (2). — P. 300-310.
15. De Vrese M., Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics // Adv. Biochem. Eng. Biotechnol. — 2008. — Vol. 111. — P. 1-66.
16. Johansson M.A., Sjogren Y.M., Persson J.O. et al. Early colonization with a group of Lactobacilli decreases the risk for allergy at five years of age despite allergic heredity // PLoS One. — 2011. — Vol. 6 (8). — P. 23031.
17. Marschan E., Kuitunen M., Kukkonen K. et al. Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are characteristic for chronic low-grade inflammation // Clinical & Experimental Allergy. — 2008. — Vol. 38 (4). — P. 611-618.
18. Романов В.А., Шилкина Н.П., Гульнева М.Ю., Иванов Д.В. Микрофлора организма больных при системных заболеваниях соединительной ткани // Вестник РАМН. — 2008. — № 4. — С. 10-14.
19. Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999.
20. Lopez P., Gonzalez-Rodriguez I., Gueimonde M., Margolles A., Suarez A. Immune response to Bifidobacterium bifidum strains support Treg/Th17 plasticity // PLoS One. — 2011. — Vol. 6 (9): e24776. doi:10.1371/journal.pone.0024776.
21. Dong H., Rowland I., Yaqoob P. Comparative effects of six probiotic strains on immune function *in vitro* // Br. J. Nutr. — 2012. — Vol. 108 (3). — P. 459-470.
22. Machado D., Castro J., Palmeira-de-Oliveira A., Martinez-de-Oliveira J., Cerca N. Bacterial Vaginosis Biofilms: Challenges to Current Therapies and Emerging Solutions // Front. Microbiol. — 2015. — Vol. 6. — P. 1528.
23. Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A., Hassan S.S., Chaiworapongsa T., Kusanovic J.P., Romero R. The vaginal microbiome: New information about genital tract flora using molecular based techniques // BJOG. — 2011 Apr. — Vol. 118 (5). — P. 533-549.
24. Shipitsyna E., Roos A., Datu R., Hallén A., Fredlund H., Jensen J.S., Engstrand L., Unemo M. Composition of the vaginal microbiota in women of reproductive age—sensitive and specific molecular diagnosis of bacterial vaginosis is possible? // PLoS One. — 2013 Apr 9. — Vol. 8 (4): e60670.
25. Woodman Z. Can one size fit all? Approach to bacterial vaginosis in sub-Saharan Africa // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. — 2016. — Vol. 15. — P. 16.
26. Aldunate M., Sribnovski D., Hearps A.C., Latham C.F., Ramsland P.A., Gugasyan R., Cone R.A., Tachedjian G. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis // Front. Physiol. — 2015. — Vol. 6. — P. 164.
27. Szymański H., Chmielarczyk A., Strus M., Pejcz J., Jawień M., Kochan P., Heczko P.B. Colonisation of the gastrointestinal tract by probiotic *L. rhamnosus* strains in acute diarrhoea in children // Dig. Liver Dis. — 2006 Dec. — Vol. 38 (Suppl. 2). — P. S274-6.
28. Johnston B.C., Goldenberg J.Z., Vandvik P.O., Sun X., Guyatt G.H. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea // Cochrane Database Syst. Rev. — 2011 Nov. — Vol. 9 (11): CD004827.
29. Picard C., Fioramonti J., Francois A., Robinson T., Neant F., Matuchansky C. Review article: bifidobacteria as probiotic agents — physiological effects and clinical benefits // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005 Sep 15. — Vol. 22(6). — P. 495-512.
30. Shalev E., Battino S., Weiner E., Colodner R., Keness Y. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* compared with pasteurized yogurt as prophylaxis for recurrent Candidal vaginitis and bacterial vaginosis // Arch. Fam. Med. — 1996. — Vol. 5. — P. 593-596.
31. Reid G., Burton J. Use of *Lactobacillus* to prevent infection by pathogenic bacteria // Microbes Infect. — 2002. — Vol. 4. — P. 319-324.
32. Hilton E., Isenberg H.D., Alperstein P., France K., Borenstein M.T. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* as prophylaxis for Candidal vaginitis // Ann. Intern. Med. — 1992. — Vol. 116. — P. 353-357.
33. Hilton E., Rindos P., Isenberg H.D. *Lactobacillus G.G.* Vaginal suppositories and vaginitis // J. Clin. Microbiol. — 1995. — Vol. 33. — P. 1433.
34. Hallen A., Jarstrand C., Pahlson C. Treatment of bacterial vaginosis with lactobacilli // Sex. Transm. Dis. — 1992. — Vol. 19. — P. 146-148.
35. Barbes C., Boris S. Potential role of lactobacilli as prophylactic agents against genital pathogens // AIDS Patient Care STDS. — 1999. — Vol. 13. — P. 747-751.
36. Ocana V., Nader-Macias M.E. Adhesion of *Lactobacillus* vaginal strains with probiotic properties to vaginal epithelial cells // Biocell. — 2001. — Vol. 25. — P. 265-273.