

УДК 579.61/ 571.27

## ИММУНОБИОТИКИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ ЧЕЛОВЕКА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Старовойтова С.А., Карпов А.В.

*Национальный университет пищевых технологий  
ул. Владимирская, 68, г. Киев, 0160, Украина  
svetik\_2004@mail.ru*

### АБСТРАКТ

Обобщены данные литературы и собственных исследований автора относительно влияния микробиоты на иммунную систему в норме и при различных заболеваниях. Обсуждены основные этапы формирования и факторы, от которых они зависят, а также физиологические функции нормальной микрофлоры кишечника человека. Рассмотрены механизмы диверсификации иммунного ответа на патогенные и симбиотические микроорганизмы. Охарактеризовано влияние микроорганизмов нормофлоры на врожденный и адаптивный иммунитет. Приведены факторы воспалительных заболеваний человека, ассоциированных с нарушениями его нормальной микрофлоры. Биологические свойства пробиотических препаратов рассмотрены в контексте их модуляторного влияния на воспалительную иммунную реакцию. Освещены перспективы применения иммуномодулирующего потенциала пробиотических микроорганизмов как основы бактериотерапевтических препаратов. В заключении даны рекомендации по стратегии эффективного применения иммуномодулирующей активности пробиотиков.

Ключевые слова: микробиота кишечника, иммуномодуляция, иммунобиотики, воспаления, пробиотические функции.

## IMMUNOBiotics AND THEIR EFFECT ON THE HUMAN IMMUNE SYSTEM IN HEALTH AND DISEASE

Starovoitova S.A., Karpov A.V.

*National University of Food Technologies  
68, Vladimirska str., Kiev, 0160, Ukraine  
svetik\_2004@mail.ru*

### ABSTRACT

This article summarizes previous studies investigating the influence of the microbiota on the immune system in health and disease. The main stages of formation of the human intestinal microflora and related factors, as well as its normal physiological functions are discussed. The diseases associated with disruption of the microbiota, in which the use of probiotics results in immunological disorders of varying nature and severity is also discussed. Moreover, we outline the mechanisms that regulate the diversification of immune responses to pathogenic and commensal microorganisms. The effects of normal flora microorganisms on innate and adaptive immunity are characterized. In addition, human inflammatory diseases associated with microbiota disorders are described. The biological properties of probiotics are reviewed in the context of their modulatory effect on the inflammatory response. Accordingly, the immunomodulatory potential of probiotic microorganisms is analysed. In conclusion, this article offers recommendations on strategies for effective application of the immunomodulatory activity of probiotic microorganisms and probiotics.

Keywords: gut microbiota, immunomodulation, immunobiotics, inflammation, probiotic functions.

## ВВЕДЕНИЕ

Научные исследования последнего десятилетия о составе и функциях микрофлоры кишечника человека вызвали новую волну интереса к целевому применению и разработки пробиотиков для профилактики и лечения соматических заболеваний. Учеными доказано, что нарушения микробиоты связаны с развитием заболеваний воспалительной этиологии. В основе развития такого рода воспаления лежит расстройство коммуникации между клетками иммунной системы и микроорганизмами, обусловленное изменением их состава. Восстановление нарушенного состава микробиоты способствует установлению сбалансированной иммунорегуляции и, как следствие, торможению воспалительной реакции иммунной системы. Действенным фактором восстановления нарушений микробиоты является применение бактериотерапевтических препаратов на основе пробиотических микроорганизмов, их структурных компонентов и метаболитов (пробиотики, парапробиотики, синбиотики, пребиотики, симбиотики и т.д.). Производство пробиотиков позиционируется с точки зрения соотношения стоимость – эффект – безопасность как высокоэффективная биотехнология, которой принадлежит будущее в предотвращении и терапии воспалительных заболеваний в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и за его пределами [1, 2]. Однако, несмотря на то, что применение пробиотиков введено в профилактические и терапевтические схемы для профилактики и лечения многих заболеваний (некротизирующего энтероколита, антибиотикоассоциированной диареи, воспалительных заболеваний кишечника, урогенитальных инфекций, аллергической патологии и т.д.), потенциал этих препаратов реализован лишь частично. Причинами этого является многофакторность влияния пробиотиков на физиологические и патологические процессы в организме, а также отсутствие надежных критериев для выбора того или иного препарата для данной конкретной патологии. В настоящее время описано несколько подходов к повышению эффективности действия бактериотерапевтических препаратов: селекция наиболее эффективных штаммов, комбинация нескольких штаммов, сочетание пробиотических микроорганизмов с пребиотиками, генетическая модификация пробиотических микроорганизмов [3, 4]. Однако одному пробиотическому микроорганизму, как правило, свойственны многочисленные биологические эффекты. Вопрос о том, какие именно свойства пробиотических микроорганизмов должны быть положены в основу выбора для профилактики или лечения данной конкретной патологии, остается открытым. Важным механизмом действия пробиотических препаратов является моделирование функций иммунной системы как на местном, так и на системном уровне. Заболевания, ассоциированные с нарушением микробиоты, при которых следует применять пробиотики, всегда сопровождаются расстройствами иммунологической реактивности различного характера и степени тяжести. Учитывая это, иммуномодулирующую активность пробиотических препаратов можно рассматривать как информативный критерий для целевого применения этих лекарственных средств, направленного на иммунопатогенетическую компоненту патологического процесса, ассоциированного с нарушением микробиоты кишечника.

### **Микробиота кишечника человека: этапы формирования и функции в организме**

С 2006 г. научное сообщество рассматривает микрофлору кишечника как новый метаболически активный орган, состоящий из нескольких триллионов бактерий комменсалов [5]. Микробные клетки кишечника составляют 90% всех клеток в организме [1]. Общеизвестно, что присутствие нормальной микрофлоры в организме является необходимым условием для развития тканей, органов и физиологических систем. Основными физиологическими функциями нормальной микрофлоры в организме хозяина являются: колонизационная, детоксикационная, биосинтетическая, пищеварительная, трофическая, физико-химическая, энергетическая, процессинг пищевых продуктов, терморегулирующая, регуляторная, генетическая, иммуномодулирующая и системные функции [6]. Результатом энзиматической деградации пищевых волокон бактериями кишечника является образование короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) (ацетат, бутират, пропионат), которые служат дополнительным источником энергии и обеспечивают 10% всей пищевой энергии в организме человека. Они также стимулируют рост и дифференцировку энтероцитов и колоноцитов [7]. Бактерии-симбионты способствуют также обновлению муцинового слоя, состоящего из двух компонентов: внутреннего и внешнего. Внутренний, тонкий, другое название – апикальный гликокаликс, состоит из мембраноассоциированных муцинов и гликолипидов. Внешний, толще, состоит из трех компонентов: секреторных муцинов, секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и антимикробных пептидов. Внешний слой муцина выполняет барьерную функцию благодаря содержанию гуморальных факторов врожденного иммунитета, а также путем нейтрализации патогенов муцинами. Бактерии нормофлоры используют секреторные муцины как источник энергии, стимулируя их выработку и постоянное обновление муцинового слоя. Кроме того, их антигены стимулируют выработку sIgA и антимикробных пептидов [8]. Микробиота способствует развитию сосудистого ложа кишечника, нервной системы в раннем детстве и ее функционированию у взрослых [9], а также является определяющим

фактором формированию лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми поверхностями (Mucosa Associated Lymphoid Tissue – MALT), в том числе и кишечника (Gut Associated Lymphoid Tissue – GALT) [10]. Исходя из результатов исследований последних лет, сделано предположение о том, что важнейшую роль в формировании GALT и в программировании взаимодействия между иммунной системой и микробиотой играют сегментированные ниточные бактерии (СНБ). Как и большинство (от 20 до 80%) микроорганизмов кишечника, СНБ – некультивируемые микроорганизмы. СНБ – единственные микроорганизмы кишечника, которые формируют тесный контакт с эпителиоцитами. Такое эволюционно созданное партнерство объясняется биологическими характеристиками СНБ, в которых практически отсутствуют метаболические циклы, необходимые для продуцирования аминокислот, нуклеотидов и кофакторов. Все эти соединения СНБ получают из эпителиальных клеток через специализированную транспортную систему [11]. В отличие от животных, у которых СНБ присутствуют на протяжении всей жизни, у человека эти бактерии имеются лишь у детей до трех лет – в период становления соотношений между иммунной системой и микробиотой [12]. Не менее важное регуляторное влияние оказывает нормальная микрофлора кишечника и на формирование иммунной системы в целом. Основным механизмом воздействия является физиологическая транслокация живых микроорганизмов, их метаболитов и продуктов распада в отдаленные ткани и органы [13]. Доказательством влияния бактерий нормофлоры на системную иммунологическую реактивность является способность пробиотиков повышать иммуногенность вакцинных препаратов различной специфической стимуляцией антителогенеза в MALT. Этот феномен доказан на примере применения *Lactobacillus casei* GG непосредственно перед вакцинацией детей ротавирусной вакциной, а также в случае применения *Lactobacillus rhamnosus* GG одновременно с полиомиелитной вакциной. В обоих случаях зарегистрированы повышенные титры нейтрализующих антител и значительный рост скорости сероконверсии [4].

Формирование микробиоты кишечника зависит от многих факторов: способов рождения ребенка, вскармливания новорожденного и лечения антибиотиками, особенно в раннем детстве. Согласно современным данным, первый контакт кишечника младенца с микроорганизмами происходит на уровне микрофлоры пуповинной крови, плаценты и амниотической жидкости. Микрофлора кишечника как доношенных, так и недоношенных младенцев меняется очень быстро – каждые 2-7 суток [1, 14]. На 1-2-м месяце жизни появляются и доминируют бифидо- и энтеробактерии, бактероиды колонизируют кишечник в период с 3 до 6 месяцев после рождения, а бутиратпродуцирующие бактерии родов *Faecalibacterium* и *Roseburia* появляются в конце 1-го года жизни. За это время продолжают значительные меж- и внутриличностные изменения микрофлоры кишечника. Внутриличностные изменения впоследствии останавливаются, и в течение первых трех лет жизни закладывается основа микрофлоры взрослого организма [15]. Несмотря на то, что состав группировки микроорганизмов кишечника характеризуется индивидуальной вариабельностью, различают 3 основных типа таких группировок – энтеротипы, каждый из которых имеет относительно повышенное содержание микроорганизмов отдельных родов. Особенностью 1-го энтеротипа является повышенное количество *Bacteroides*, 2-й – обогащенный представителями рода *Prevotella*, а для 3-го присуще повышенное содержание бактерий рода *Ruminococcus*. Энтеротипы отличаются особенностями пищевых цепей бактерий, входящих в их состав, и определяют характер и источники получения энергии. Формирование энтеротипа не зависит от возраста, пола, национальности или массы тела, но в значительной степени зависит от пребывания длительное время на определенном рационе питания [16]. Для микробиоты кишечника, как и других биотопов организма человека, характерны возрастные изменения в направлении снижения метаболического разнообразия микроорганизмов, изменения свойства микробиоты, что повышает риск развития ряда заболеваний.

### **Иммуномодулирующие свойства нормальной микрофлоры кишечника**

Численность лимфоцитов, локализованных в MALT, существенно превышает количество их в костном мозге. Около 70% всех клеток иммунной системы локализованы в этом компартменте, где они обеспечивают постоянный ход процесса диверсификации реакции иммунной системы на патогенные микроорганизмы и бактерии нормальной микрофлоры [17]. Взаимодействие между бактериями и MALT (GALT) происходит на трех основных уровнях: эпителиоциты, антигенпрезентирующие клетки и эффекторные клетки адаптивного иммунного ответа. Особенностью функционирования GALT является потребность одинаково эффективной генерации двух разнонаправленных типов иммунного ответа: иммунорегуляция/толерантность по отношению к пищевым антигенам и микроорганизмам нормальной микрофлоры и защитная/агрессивная иммунная реакция на патогены. Формирование GALT и компоновки популяционного состава клеток иммунной системы в ее составе определяется микробиотой в раннем постнатальном периоде.

Первым уровнем взаимодействия микробиоты кишечника с иммунной системой хозяина есть контакт с эпителием. Эпителиоциты кишечника, а также эндокринные, бокалоподобные клетки экспрессируют ряд паттернраспознающих рецепторов (ПРР), ответственных за взаимодействия с антигенами микроорганизмов,

под общим названием микробо- или патогенассоциированные молекулярные паттерны (ММП или ПАМП). PPP разделяют на несколько семей: основные, в частности TLR (Toll-like receptors), RLR (retinoic acid inducible gene I (RIG-I) – like receptors), NLR (nucleotide oligomerization domain – NOD-like receptors), а также лектин рецепторы С-типа и цитозольные ДНК-сенсоры (ДНК-зависимый активатор регуляторов интерферона DAI–DNA-dependent activator of IFN-regulatory factors, AIM-2 – absent in melanoma 2 – продукт одноименного интерферонзависимого гена и т.д.). Генетически детерминированные или приобретенные нарушения экспрессии и регуляции PPP в кишечнике ассоциируются с развитием патологических состояний. Например, полиморфизм генов NOD2, сопровождающий болезнь Крона, ассоциируется с пониженной иммунологической реактивностью в кишечнике и нарушениями механизмов толерантности к микробиоте. Наиболее полно охарактеризовано функционирование в ЖКТ рецепторов семьи TLR. Практически все TLR экспрессированы на уровне мРНК в кишечнике человека. При этом TLR4, 2 и 5 экспрессируются клетками фоликулоассоциированного эпителия, эпителиоцитами ресничек и крипт в тонком кишечнике, а также интраэпителиальными лейкоцитами, локализованными преимущественно в толстом кишечнике. Уровень экспрессии TLR4 и 2 находится на низком уровне. Особое значение имеет регуляция экспрессии TLR4, поскольку активация именно этого PPP ассоциируется с развитием воспалительных заболеваний в кишечнике. В связи с этим, эволюционно создан тонкий механизм контроля активации TLR4: первый контакт TLR4 на эпителиоцитах кишечника младенца с его специфическим лигандом – ЛПС – индуцирует образование малой некодирующей РНК (микроРНК) miR-146a, специфически ингибирует трансляцию киназы, ассоциированной с рецептором ИЛ 1 (IRAK) – одним из основных компонентов сигнального пути TLR4 [18]. Фоликулоассоциированные эпителиоциты экспрессируют TLR2 на апикальной и базолатеральной поверхности. Такой же характер экспрессии присущ и внутриклеточной TLR9. TLR5 экспрессируется только на базолатеральной поверхности эпителиоцитов, не контактирует с бактериями нормофлоры. TLR3 экспрессируется всеми зрелыми энтероцитами тонкого и толстого кишечника. Функционирование TLR в кишечнике имеет некоторые особенности. Например, активация TLR9 со стороны апикальной и базолатеральной поверхностей эпителиоцита инициирует различные сигнальные пути [19]. Взаимодействие PPP клеток эпителия с ПАМП микробиоты необходимо не только для инициирования иммунного ответа и синтеза антибактериальных субстанций. Не менее важными последствиями являются активация пролиферации эпителиоцитов, предотвращения их апоптоза, а также активация синтеза молекул межклеточной адгезии, обеспечивающая целостность эпителиального барьера [20].

В lamina propria, расположенной непосредственно под эпителиальной поверхностью, локализованы клетки иммунной системы: миелоидные антигенпрезентирующие клетки (АПК) – ДК и макрофаги, Т- и В-лимфоциты, мастоциты, естественные киллеры и небольшое количество лейкоцитов других субпопуляций. Следующим уровнем взаимодействия микробиоты с иммунной системой MALT является распознавание АПК, главными из которых являются ДК и макрофаги [8]. Микроорганизмы способны вызывать дифференцировки ДК с различными фенотипами.

Важную роль в направлении иммунного ответа против бактерий играют макрофаги. Подобно Th1/Th2-функциональной поляризации Т-лимфоцитов, существует по меньшей мере два типа такой поляризации макрофагов: М1 и М2. Классическая (М1) активация макрофагов сопровождается производством ими провоспалительных цитокинов, реактивных форм кислорода, оксида азота и др. В совокупности такая активация макрофагов приводит к развитию воспалительного процесса и индукции иммунного ответа Th1-типа. Альтернативная (М2) активация макрофагов вызывает развитие иммунного ответа Th2-типа. Такие макрофаги практически теряют цитотоксичность и, в свою очередь, выполняют функции регуляторных клеток. Основным типом GALT является М2-макрофаги. Макрофаги кишечника характеризуются так называемой воспалительной энергией и экспрессируют противовоспалительные цитокины (ТФР-β и ИЛ10). При гомеостатических условиях макрофаги GALT – это регуляторные клетки. Однако нарушение гомеостатического равновесия в микробиоме может повлечь их функциональную реполяризацию и участие в развитии локальных и системных воспалительных процессов. Макрофагам, как и ДК, принадлежит исключительная роль в диверсификации иммунного ответа на патогенные и непатогенные бактерии. Учитывая надэкспрессию макрофагами GALT рецепторов очистки, важное значение в этом процессе имеет характер фагоцитоза бактерий, их метаболитов и субклеточных компонентов [21].

Среди Т-лимфоцитов в GALT преобладают Th17 и iTreg (индуцированные регуляторные Foxp3<sup>+</sup>-клетки). Первые концентрируются в тонком кишечнике, вторые – в толстом. Хоминг лимфоцитов этих популяций и функциональную дифференцировку Т-клеток в разных отделах кишечника регулирует микробиота.

Как указано выше, в пределах GALT возможно инициирование двух противоположно направленных иммунных реакций: агрессивного иммунного ответа, направленного на элиминацию патогенов, и толерантности/иммунорегуляции – на безопасное сосуществование иммунной системы с микробиотой. Антигенам бактерий нормальной микрофлоры присуща уникальная способность содействовать развитию толерантности/иммунорегуляции. Например, распознавание полисахарида *Bacteroides fragilis* ДК кишечника стимулирует их к продуцированию противовоспалительных цитокинов (ИЛ10, ТФР-β), что вызывает

дифференцировки нативных Т-клеток в Treg [22]. Кроме того, недостаток этих полисахаридов в раннем детстве приводит к нарушению развития GALT и селезенки [23]. Чрезвычайно важную иммунорегуляторную роль выполняют КЦЖК. Ацетат и бутират стимулируют синтез секреторных муцинов, а также усиливают экспрессию белков, обеспечивающих плотные контакты между эпителиоцитами. Иммуномодулирующее действие КЦЖК распространяется только на стимулированные клетки иммунной системы. КЦЖК тормозят индуцированную миграцию нейтрофилов и их адгезию к эндотелию, подавляют выработку миелоидными клетками и эпителиоцитами хемоаттрактантов, а также стимулируют синтез противовоспалительного простагландина E2. Бутират подавляет стимулированную пролиферацию Т-лимфоцитов и негативно влияет на дифференцировку моноцитов на тканевые макрофаги, следствием чего является подавление фагоцитарной функции и продукции реактивных форм кислорода [24].

### **Воспалительные заболевания, ассоциированные с нарушениями микробиоты кишечника**

Существует много причин нарушения микрофлоры кишечника: рацион питания с высоким содержанием полиненасыщенных жиров (Western diet) [25], лечение антибиотиками [1], различные виды стресса [26], локальные (в ЖКТ) и системные воспалительные заболевания и т.д. Во многих случаях несколько факторов действуют одновременно. Последствия нарушения микрофлоры кишечника являются комплексными и могут вызывать как локальные (заболевания кишечника) [27], так и системные (метаболические болезни) патологические состояния [28]. Дисбаланс микробиоты кишечника в раннем детстве вызывает нарушение развития GALT, негативно влияет на гомеостаз организма и может стать одной из причин развития ряда иммунозависимых патологий, в частности болезни Крона, сахарного диабета, ожирения, атопического дерматита, аллергии и многих других. Возрастные изменения микробиоты ассоциируются с развитием нейродегенеративных заболеваний.

Наиболее общей чертой нарушения микрофлоры кишечника является изменение соотношения двух основных групп микроорганизмов – *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. Патологические изменения в составе микробиоты кишечника чаще всего оказываются увеличением относительного количества представителей *Firmicutes* с одновременным уменьшением – *Bacteroidetes*. Смещение баланса в пользу фирмикутов сопровождается уменьшением функционального разнообразия бактерий кишечника, преобладанием метаболических циклов, для которых характерно повышенное количество ферментов, ответственных за ферментацию недеградируемых полисахаридов, следствием чего является рост калорийности пищи и усиление липогенеза. В патогенезе болезней, ассоциированных с нарушением микрофлоры, всегда присутствуют патологические изменения в иммунной системе как на GALT-, так и на системном уровне [29]. Например, в патогенезе диет-индуцированного ожирения выделяют три основных патогенетических фактора, тесно связанные между собой: нарушение микрофлоры кишечника, развитие локального (в кишечнике) и системного (в жировой ткани) воспаления и активация эндоканабиноидной системы [30]. Рацион питания с высоким содержанием углеводов и полиненасыщенных жиров вызывает снижение относительного количества бифидобактерий и лактобацилл [31]. Одной из причин считают повышенный уровень секреции и поступления в кишечник желчных кислот, обусловленный стимуляционным влиянием пищевых продуктов с высоким содержанием жиров на процесс желчеотделения. Желчные кислоты и холаты имеют бактерицидную активность. Более уязвимыми к действию холевой кислоты и холатов являются бактероиды, а также лактобациллы и бифидобактерии [32]. Уменьшение относительного количества бифидобактерий сопровождается снижением синтеза молекул, обеспечивающих плотный контакт между эпителиоцитами. Изменения в составе микрофлоры ассоциируются также с усилением экспрессии СВ1 – одного из рецепторов эндоканабиноидной системы, лигандами которого являются два основных эндоканабиноида: арахидоноилэтаноламид (анандамид) и арахидоноилглицерол. Усиление экспрессии СВ1 сопровождается нарушением распределения и локализации белков плотных контактов, следствием чего является повышение проницаемости кишечной стенки. Усиление липогенеза сопровождается синтезом хиломикронов (ХМ) и активацией их выхода в циркуляцию. Из-за повышенной проницаемости кишечной стенки вместе с ХМ в циркуляцию попадают бактерии и ряд ПАМП (ЛПС, пептидогликан, флагелин и т.п.), которые активируют эффекторные клетки иммунной системы. С циркуляцией бактерии и ПАМП попадают в отдаленные инсулинозависимые ткани и органы, в том числе и в жировую ткань, где вызывают развитие воспалительных реакций. Воспаление Th1-типа приобретает системный характер, снижается чувствительность периферических тканей к инсулину, прогрессирует ожирение. Нарушение микрофлоры кишечника приводит к нарушению синтеза щелочной фосфатазы и снижению уровня детоксикации ЛПС. Одним из самых уязвимых органов по отношению к системному провоспалительному действию ПАМП, в том числе и ЛПС, является печень [33]. ПАМП-ассоциированное воспаление Th1-типа приводит к формированию инсулин-резистентности, следствием чего может быть развитие сахарного диабета II типа [9].

Изменения отдельных видов микрофлоры кишечника приводят к развитию злокачественных опухолей в толстом кишечнике и прямой кишке [34]. Нарушение микрофлоры при этом патологическом состоянии ассоциировано с развитием воспаления Th1-типа.

Патологические изменения микробиоты кишечника сопровождаются развитием пищевых аллергий. Характерным признаком таких нарушений является уменьшение содержания *Firmicutes spp.* одновременно с увеличением количества представителей *Proteobacteria*. Увеличение количества *Clostridium difficile* и *E. coli* в составе нормальной микрофлоры кишечника ассоциируется с развитием аллергических колитов [35]. Иммунопатогенетическим компонентом этих заболеваний является развитие воспаления Th2-типа.

Нарушение микробиоты влияет и на развитие аутоиммунных патологий, в частности диабета типа I. Характерным для него является увеличение относительного количества бактерий трех основных групп: *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Bacteroidetes*. Другой особенностью этого дисбиоза является уменьшение количества бактерий, продуцирующих лактат и бутират. В иммунопатогенезе диабета типа I также присутствует воспаление Th1-типа.

### Механизмы и перспективы целевого применения иммуномодулирующего действия пробиотиков

Пробиотики, согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), – это живые микроорганизмы, применение которых в адекватных количествах улучшает здоровье организма хозяина [1].

По назначению пробиотики можно классифицировать: 1) для обеспечения функционального питания; 2) для терапии и восстановления микробиоценоза после длительного применения antimicrobных средств; 3) для терапии при заболеваниях бактериальной и вирусной этиологии и 4) для иммунокоррекции при воспалительных заболеваниях – иммунобиотики.

Биологические эффекты пробиотических микроорганизмов являются штаммоспецифическими. В зависимости от типа, вида и даже штамма пробиотических бактерий они могут оказывать иммуностимулирующую, иммунодевиаторную (биполярную) и иммунорегуляторную/супрессивную активность. Указанный феномен можно продемонстрировать на примере молочнокислых бактерий. Они характеризуются широким спектром иммуномодулирующей активности, направленность которой варьирует в пределах не только одного рода, а даже одного вида. Наибольшую долю молочнокислых бактерий составляют бактерии ряда *Lactobacillales*, а его типичным представителем является род *Lactobacillus*. Вид *Lactobacillus rhamnosus* является характерным компонентом пробиотических препаратов. Все представители этого вида имеют в составе генома неметилированные CpG-последовательности, которые активируют TLR9 на эпителиоцитах и клетках иммунной системы, следствием чего является стимуляция секреции противовоспалительных медиаторов. Однако состав CpG-нуклеотидов у бактерий различных штаммов неодинаков, что определяет их различия в способности активировать противовоспалительный метаболизм эпителиоцитов и иммуноцитов кишечника. Бактериям этого вида присуща как провоспалительная, так и противовоспалительная и иммуномодулирующая активность. Например, клетки штамма Lcr35 вызывают провоспалительную активацию клеток иммунной системы в GALT стимуляцией продукции макрофагов ИЛ12 (и усиление тем самым Th1-иммунного ответа против резидентных внутриклеточных патогенов). Указанное свойство *L. rhamnosus* Lcr35, как и некоторых других штаммов этого вида, реализуется только в случае применения высоких доз пробиотического микроорганизма и зависит от степени деградальности клеточной стенки в фаголизосомах макрофага. Если *L. rhamnosus* Lcr35 производит только локальное провоспалительное иммуномодулирующее действие, то представители другого штамма этого вида (*L. rhamnosus* CRL1505) имеют стимулирующий (Th1 направленности) эффект не только локально на иммуноциты GALT, но и системно – на эффекторные клетки респираторного тракта (даже в большей степени) и предназначены для профилактики респираторных инфекций [36]. При этом клетки иммунной системы респираторного тракта нечувствительны к иммуномодулирующему действию бактерий этого же вида, но другого штамма [37]. Бактерии штаммов *L. rhamnosus* Lr32 и GR-1 характеризуются мощной локальной иммунорегуляторной активностью другой направленности – подавляют Th1-иммунный ответ путем стимуляции выработки иммуносупрессорного ИЛ10 клетками различных популяций в GALT и репродуктивном тракте, благодаря чему эффективны для лечения воспалительных заболеваний кишечника и профилактики выкидышей соответственно [38]. Противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства присущи также клеткам *L. rhamnosus* GG [20].

Применение пробиотического микроорганизма самостоятельно и в сочетании с другими может иметь различные последствия для иммунологической реактивности. Это имеет важное значение при компоновке мультипробиотиков. Shida et al. детально проанализировали этот феномен на примере *Lactobacillus casei* Shirota [39]. *L. casei* Shirota относится к мультифункциональным иммунобиотикам с широким спектром разнонаправленного иммуномодулирующего действия. Его направленность и выраженность зависят от присутствия и свойств сопутствующих пробиотических компонентов. Применение самостоятельно *L. casei* Shirota стимулирует выработку провоспалительных ИЛ12 и практически не влияет на выработку ИЛ10, что определяется низкой степенью деградальности пептидогликана этого микроорганизма в фаголизосомах макрофага. Если *L. casei* Shirota используют в сочетании с бактериями, которым свойственна высокая

степень деградельности пептидогликана энзимами фаголизосом, например *L. johnsonii* JSM 2012, стимуляторный эффект на продуцирование ИЛ12 исчезает. То же самое происходит и в случае применения *L. casei* Shirota вместе с пептидогликаном других грампозитивных бактерий. Компоновка *L. casei* Shirota с тейхоевой кислотой *L. plantarum* или липотейхоевой кислотой грампозитивных бактерий, таких как лактобациллы или *S. aureus*, влечет стимуляцию выработки ИЛ10.

Еще одним примером указанного выше феномена является характер иммуномодулирующей активности *Saccharomyces boulardii*. Самостоятельное применение этого микроорганизма сопровождается усилением выработки ИЛ10 лимфоцитами GALT. Его использование в сочетании с *Escherichia coli* ЕМО и *Bifidobacterium animalis* значительно усиливает антителообразования в ЖКТ и не влияет на выработку ИЛ10 [40].

Иммуномодуляторное действие некоторых пробиотических микроорганизмов имеет более однонаправленный характер. Это касается, например, многочисленных штаммов *Bifidobacterium infantis* [41]. Согласно данным Kopiecna et al., контакт эпителиоцитов с *B. infantis* вызывает снижение выработки ими ИЛ8 и хемокинов CCL-20 в ответ на активацию бактериальным флагелином [42].

Учитывая мощный иммуномодулирующий потенциал КЦЖК, важным фактором, который усиливает иммуномодулирующие свойства пробиотических микроорганизмов, являются пребиотики. Дополнение иммунобиотиков пребиотиками требует учета особенностей механизмов иммуномодулирующего действия КЦЖК. Иммуномодулирующее действие бутирата реализуется в большей степени локально, в кишечнике. Бутират – основной источник энергии для эпителиоцитов толстого кишечника. Он снижает риск развития рака толстой кишки, поскольку обладает способностью ингибировать гистоновую деацетилазу [40].

Учитывая применение бутиратпродуцирующих бактерий самостоятельно и в сочетании с соответствующими пребиотиками, это рассматривают как перспективный компонент терапии воспалительных заболеваний кишечника [43]. Эта комбинация составляет также интерес для лечения ожирения, учитывая высокий уровень экспрессии рецепторов КЦЖК в жировой ткани [44]. В отличие от бутирата, ацетат – КЦЖК, который в большом количестве производится в кишечнике, – проявляет системное иммуномодулирующее действие, поскольку очень быстро попадает в кровоток, где достигает высокой концентрации и регулирует функции как циркулирующих клеток иммунной системы, так и тканевых лейкоцитов. Установлено положительное иммуномодулирующее (противовоспалительное) действие ацетата в лечении системных воспалительных заболеваний, в частности астмы и артрита [40]. Пробиотические микроорганизмы образуют длинноцепочечные жирные кислоты, имеющие противовоспалительную активность. Bassaganya-Riera et al. показали, что применение мультипробиотического препарата VSL №3 сопровождается локальной продукцией конъюгированной линолевой кислоты и ассоциируется с торможением проявлений экспериментального колита у мышей, опосредованным активацией PPAR- $\gamma$  в миелоидных клетках [45].

Иммуномодулирующие эффекты пробиотических бактерий реализуются по клеточноассоциированным механизмам, продукцией биологически активных субстанций с иммунорегуляторными свойствами. Например, экзометаболиты пробиотических бактерий *B. infantis* и *Lactobacillus acidophilus* содержат низкомолекулярную фракцию (10-15 кДа) с противовоспалительным действием. Пробиотические бактерии *Lactobacillus reuteri* 6475 утилизируют L-гистидин с образованием биогенного амина с иммуномодулирующими свойствами – гистамина, который связывается с рецепторами энтероцитов и тормозит синтез ими провоспалительных цитокинов – ФНО- $\alpha$  [46]. Иммуномодулирующее действие присуще также субклеточным компонентам пробиотических бактерий. Применение ПАМП бактерий нормофлоры как альтернатива использованию живых микроорганизмов – перспективное направление для коррекции нарушений иммунологической реактивности в раннем детстве, когда иммунная система еще не сформирована [47].

Многие воспалительные заболевания, в патогенезе которых присутствуют нарушения микробиоты (астма, аллергический ринит, воспалительные заболевания кишечника и т.п.), характеризуются циркадными ритмами течения [48]. Основой этого феномена является подчинение взаимодействия ПАМП микроорганизмов (как патогенных, так и пробиотических) с PRR в GALT циркадным ритмам экспрессии рецепторов различных типов. Учет этого факта при определении режима приема пробиотических средств может способствовать повышению эффективности их иммуномодулирующего действия – как терапевтического, так и профилактического.

Направленность и выраженность иммуномодулирующего действия пробиотических бактерий зависит от исходного функционального состояния клеток иммунной системы. Один и тот же пробиотик может активировать миграцию функционально нейтральных клеток и подавлять движение эффекторов, поляризованных к тому или иному фенотипу, усиливать пролиферацию тканевых резидентных лейкоцитов и тормозить индуцированную пролиферацию циркулирующих клеток иммунной системы разных популяций [49].

Важное значение для реализации иммуномодулирующего эффекта пробиотиков имеют генетические факторы. Прежде всего, это касается генетически детерминированных нарушений экспрессии PRR, которые ассоциируются с развитием воспалительных заболеваний, в частности в ЖКТ. Не менее важным для

назначения и выбора пробиотиков является учет генетически детерминированной склонности к определенным заболеваниям.

Механизмы и иммуномодулирующее действие пробиотических бактерий интенсивно исследуют. Результаты этих исследований свидетельствуют, что стимуляция Th1-иммунного ответа пробиотиками является следствием активации (MyD88) зависимых и независимых сигнальных каскадов (MyD88 – the myeloid differentiation primary response gene 88 – адаптерный протеин миелоидного дифференцирования первичного ответа 88). Механизмы торможения Th1-иммунного ответа пробиотическими микроорганизмами сложные и менее исследованы. Важным условием противовоспалительной и иммуномодулирующей активности пробиотических микроорганизмов является присутствие в составе их генома иммунорегуляторных CpG-последовательностей, которые активируют TLR9 нативных Т-клеток, вызывая образование Treg [50]. Однако эти исследования касаются только активации отдельно взятых ППР. Согласно современным представлениям, как патогенные бактерии, так и представители микробиома и пробиотические микроорганизмы в составе лекарственных средств, взаимодействуют с клетками-участниками иммунного ответа одновременно по ряду как растворимых (метаболиты и субклеточные компоненты, экспонируемые в результате гибели бактериальной клетки), так и мембраноассоциированных паттернов, распознаваемых различными ППР и их комплексами. В результате формируется сложная сигнальная мозаика, даже незначительные различия в которой могут привести к развитию противоположной реакции [46].

## ВЫВОДЫ

Таким образом, модуляция иммунологической реактивности – один из важных механизмов действия пробиотических микроорганизмов, может быть положен в основу дифференцированного применения пробиотических лекарственных средств с целью профилактики и лечения заболеваний человека. Стратегия эффективного применения иммуномодулирующей активности пробиотиков содержит три составляющих. Первая – знание состава и функций микрофлоры различных компартментов с учетом энтеротипа, возрастных и индивидуальных особенностей метабола микробиоты, причин и характера дисбиоза. Вторая – оценка состояния системной и локальной иммунологической реактивности, иммунопатогенетических составляющих патологического процесса, циркадной динамики его течения. Третья – детальный анализ и учет всех свойств и механизмов действия пробиотического(их) микроорганизма(ов), в частности характера и направленности иммуномодулирующего действия. Комплексная оценка всех составляющих позволяет определить характер необходимой иммуномодуляции, состав пробиотического препарата, режим и дозы его применения, а также реализовать потенциал пробиотиков целенаправленно, достигнув максимальной эффективности применения этих лекарственных средств.

## Финансирование

Исследования выполнены в рамках собственной теоретической и экспериментальной работы авторов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Petschow B., Doré J., Hibberd P. et al. Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: the science of translation // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2013. – Vol. 1306. – P. 1-17.
2. King S., Glanville J., Sanders M.E. et al. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis // *Br. J. Nutr.* – 2014. – Vol. 112, №1. – P. 41-54.
3. Vasile N., Ghindea R., Vassu T. Probiotics-an alternative treatment for various diseases // *Roum. Arch. Microbiol. Immunol.* – 2011. – Vol. 70, № 2. – P. 54-59.
4. Długońska H., Grzybowski M. Personalized vaccination? II. The role of natural microbiota in a vaccine-induced immunity // *Wiad. Parazytol.* – 2011. – Vol. 57, №2. – P. 71-76.
5. Starovoitova S.A., Babenko L.P., Timoshok N.A. et al. Cholesterol-lowering activity of lactic acid bacteria probiotic strains in vivo // *Microbiol. Z.* – 2012. – Vol. 74, №3. – P. 78-85.
6. Duca F.A., Lam T.K. Gut microbiota, nutrient sensing and energy balance // *Diabetes Obes. Metab.* – 2014. – Vol. 16, Suppl. 1. – P. 68-76.
7. Devaraj S., Hemarajata P., Versalovic J. The human gut microbiome and body metabolism: implications for obesity and diabetes // *Clin. Chem.* – 2013. – Vol. 59, №4. – P. 617-628.
8. Weng M., Walker W.A. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype // *J. Dev. Orig. Health Dis.* – 2013. – Vol. 4, №3. – P. 203-214.
9. Chen X., D'Souza R., Hong S.T. The role of gut microbiota in the gut-brain axis: current challenges and perspectives // *Prot. Cell.* – 2013. – Vol. 4, №6. – P. 403-414.

10. Cerf-Bensussan N., Gaboriau-Routhiau V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? // *Nat. Rev. Immunol.* – 2010. – Vol. 10, №10. – P. 35-744.
11. Kuwahara T., Ogura Y., Oshima K. et al. The lifestyle of the segmented filamentous bacterium: a non-culturable gut-associated immunostimulating microbe inferred by whole-genome sequencing // *DNA Res.* – 2011. – Vol. 18, №4. – P. 291-303.
12. Jonsson H. Segmented filamentous bacteria in human ileostomy samples after high-fiber intake // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2013. – Vol. 342, №1. – P. 24-29.
13. O'Flaherty S., Saulnier D.M., Pot B., Versalovic J. How can probiotics and prebiotics impact mucosal immunity? // *Gut Microbes.* – 2010. – Vol. 1, №5. – P. 293-300.
14. Matamoros S., Gras-Leguen C., Le Vacon F. et al. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health // *Trends Microbiol.* – 2013. – Vol. 21, №4. – P. 167-173.
15. Yatsunenkov T., Rey F.E., Manary M.J. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography // *Nature.* – 2012. – Vol. 486, №7402. – P. 222-227.
16. Bushman F.D., Lewis J.D., Wu G.D. Diet, gut enterotypes and health: is there a link? *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* – 2013. – Vol. 77. – P. 65-73.
17. de Kivit S., Tobin M.C., Forsyth C.B., Keshavarzian A., Landay A.L. Regulation of Intestinal Immune Responses through TLR Activation: Implications for Pro- and Prebiotics // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 60.
18. Tourneur E., Chassin C. Neonatal immune adaptation of the gut and its role during infections // *Clin. Dev. Immunol.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 270301.
19. Corridoni D., Arseneau K.O., Cifone M.G., Cominelli F. The dual role of nod-like receptors in mucosal innate immunity and chronic intestinal inflammation // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 317.
20. Villena J., Kitazawa H. Modulation of Intestinal TLR4-Inflammatory Signaling Pathways by Probiotic Microorganisms: Lessons Learned from *Lactobacillus jensenii* TL2937 // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol. 4. – P. 512.
21. Habil N., Al-Murrani W., Beal J., Foey A.D. Probiotic bacterial strains differentially modulate macrophage cytokine production in a strain-dependent and cell subset-specific manner // *Benef. Microbes.* – 2011. – Vol. 2, №4. – P. 283-293.
22. Kamdar K., Nguyen V., De Paolo R.W. Toll-like receptor signaling and regulation of intestinal immunity // *Virulence.* – 2013. – Vol. 4, №3. – P. 207-212.
23. Everard A., Cani P.D. Diabetes, obesity and gut microbiota // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 27, №1. – P. 73-83.
24. Kim S., Kim J.H., Park B.O., Kwak Y.S. Perspectives on the therapeutic potential of short-chain fatty acid receptors // *BMB Rep.* – 2014. – Vol. 47, №3. – P. 173-178.
25. Albenberg L.G., Wu G.D. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease // *Gastroenterology.* – 2014. – Vol. 146, № 6. – P. 1564-1572.
26. De Palma G., Collins S.M., Bercik P., Verdu E.F. The microbiota-gut-brain axis in gastrointestinal disorders: stressed bugs, stressed brain or both? // *J. Physiol.* – 2014. – Vol. 592, Pt 14. – P. 2989-2997.
27. Lee K.N., Lee O.Y. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, №27. – P. 8886-8897.
28. Shen J., Obin M.S., Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance // *Mol. Aspects Med.* – 2013. – Vol. 34, № 1. – P. 39-58.
29. Winter S.E., Lopez C.A., Bäuml A.J. The dynamics of gut-associated microbial communities during inflammation // *EMBO Rep.* – 2013. – Vol. 14, №4. – P. 319-327.
30. Silvestri C., Di Marzo V. The endocannabinoid system in energy homeostasis and the etiopathology of metabolic disorders // *Cell. Metab.* – 2013. – Vol. 17, №4. – P. 475-490.
31. Kelder T., Stroeve J.H., Bijlsma S., Radonjic M., Roeselers G. Correlation network analysis reveals relationships between diet-induced changes in human gut microbiota and metabolic health // *Nutr. Diabetes.* – 2014. – Vol. 4. – P. 122.
32. Yokota A., Fukuya S., Islam K.B. et al. Is bile acid a determinant of the gut microbiota on a high-fat diet? // *Gut Microbes.* – 2012. – Vol. 3, №5. – P. 455-459.
33. Schnabl B., Brenner D.A. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases // *Gastroenterology.* – 2014. – Vol. 146, №6. – P. 1513-1524.
34. Zhu Y., Michelle Luo T., Jobin C., Young H. A. Gut microbiota and probiotics in colon tumorigenesis // *Cancer Lett.* – 2011. – Vol. 309, №2. – P. 119-127.
35. Noval Rivas M., Burton O.T., Wise P. et al. A microbiota signature associated with experimental food allergy promotes allergic sensitization and anaphylaxis // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 131, №1. – P. 201-212.
36. Villena J., Chiba E., Tomosada Y. et al. Orally administered *Lactobacillus rhamnosus* modulates the respiratory immune response triggered by the viral pathogen-associated molecular pattern poly(I:C) // *BMC Immunol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 53.

37. Rose M.A., Stieglitz F., Köksal A. et al. Efficacy of probiotic *Lactobacillus* GG on allergic sensitization and asthma in infants at risk // *Clin. Exp. Allergy*. – 2010. – Vol. 40, №9. – P. 1398-1405.
38. Yeganegi M., Leung C.G., Martins A. et al. *Lactobacillus rhamnosus* GR-1-induced IL-10 production in human placental trophoblast cells involves activation of JAK/STAT and MAPK pathways // *Reprod. Sci.* – 2010. – Vol. 17, №11. – P. 1043-1051.
39. Shida K., Nanno M., Nagata S. Flexible cytokine production by macrophages and T cells in response to probiotic bacteria: a possible mechanism by which probiotics exert multifunctional immune regulatory activities // *Gut Microbes*. – 2011. – Vol. 2, №2. – P. 109-114.
40. Vieira A.T., Teixeira M.M., Martins F.S. The role of probiotics and prebiotics in inducing gut immunity // *Front. Immunol.* – 2013. – Vol. 4. – P. 445.
41. Groeger D., O'Mahony L., Murphy E. F. et al. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut // *Gut Microbes*. – 2013. – Vol. 4, №4. – P. 325-339.
42. Konieczna P., Akdis C.A., Quigley E.M., Shanahan F., O'Mahony L. Portrait of an immunoregulatory *Bifidobacterium* // *Gut Microbes*. – 2012. – Vol. 3, №3. – P. 261-266.
43. Scott K.P., Martin J.C., Duncan S.H., Flint H.J. Prebiotic stimulation of human colonic butyrate-producing bacteria and bifidobacteria, in vitro // *FEMS Microbiol. Ecol.* – 2014. – Vol. 87, №1. – P. 30-40.
44. Roelofsen H., Priebe M.G., Vonk R.J. The interaction of short-chain fatty acids with adipose tissue: relevance for prevention of type 2 diabetes // *Benef. Microbes*. – 2010. – Vol. 1, №4. – P. 433-437.
45. Bassaganya-Riera J., Viladomiu M., Pedragosa M. et al. Probiotic bacteria produce conjugated linoleic acid locally in the gut that targets macrophage PPAR  $\gamma$  to suppress colitis // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, №2. – ID 31238.
46. Thomas C.M., Hong T., van Pijkeren J.P. et al. Histamine derived from probiotic *Lactobacillus reuteri* suppresses TNF via modulation of PKA and ERK signaling // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, №2. – ID 31951.
47. Eberl G., Boneca I.G. Bacteria and MAMP-induced morphogenesis of the immune system // *Curr. Opin. Immunol.* – 2010. – Vol. 22, №4. – P. 448-454.
48. Takagi T., Inada Y., Naito Y. Circadian rhythm and inflammatory bowel disease // *Nihon. Rinsho*. – 2013. – Vol. 71, №12. – P. 2165-2170.
49. Isidro R.A., Bonilla F.J., Pagan H. et al. The Probiotic Mixture VSL#3 Alters the Morphology and Secretion Profile of Both Polarized and Unpolarized Human Macrophages in a Polarization-Dependent Manner // *J. Clin. Cell. Immunol.* – 2014. – Vol. 5, №3. – P. 10002-10027.
50. Kant R., de Vos W.M., Palva A., Satokari R. Immunostimulatory CpG motifs in the genomes of gut bacteria and their role in human health and disease // *J. Med. Microbiol.* – 2014. – №63, Pt. 2. – P. 293-308.

## REFERENCES

1. Petschow B., Doré J., Hibberd P. et al. Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: the science of translation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2013, vol. 1306, pp. 1-17. PMID:424266656.
2. King S., Glanville J., Sanders M.E., Fitzgerald A., Varley D. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis, 2014, vol. 112, no. 1, pp. 41-54. PMID:24780623. DOI: 10.1017/S0007114514000075.
3. Vasile N., Ghindea R., Vassu T. Probiotics- an alternative treatment for various diseases. *Roum. Arch. Microbiol. Immunol.*, 2011, vol. 70, no. 2, pp. 54-59. PMID: 22106509.
4. Długońska H., Grzybowski M. Personalized vaccination? II. The role of natural microbiota in a vaccine-induced immunity. *Wiad. Parazytol.*, 2011, vol. 57, no. 2, pp. 71-76. PMID: 21682089.
5. Starovoitova S.A., Babenko L.P., Timoshok N.A. et al. Cholesterol-lowering activity of lactic acid bacteria probiotic strains in vivo. *Microbiol. Z.*, 2012, vol. 74, no. 3, pp.78-85. PMID: 22830201.
6. Duca F.A., Lam T.K. Gut microbiota, nutrient sensing and energy balance. *Diabetes Obes. Metab.*, 2014, vol. 16, suppl. 1, pp. 68-76. PMID: 25200299.
7. Devaraj S., Hemarajata P., Versalovic J. The human gut microbiome and body metabolism: implications for obesity and diabetes. *Clin. Chem.*, 2013, vol. 59, no. 4, pp. 617-628. PMID: 23401286.
8. Weng M., Walker W.A. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J. Dev. Orig. Health Dis.*, 2013, vol. 4, no. 3, pp. 203-214. PMID: 24353893. DOI: 0.1017/S2040174412000712.
9. Chen X., D'Souza R., Hong S.T. The role of gut microbiota in the gut-brain axis: current challenges and perspectives. *Prot. Cell.*, 2013, vol. 4, no. 6, pp. 403-414. PMID: 23686721. DOI 10.1007/s13238-013-3017-x.
10. Cerf-Bensussan N., Gaboriau-Routhiau V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? *Nat. Rev. Immunol.*, 2010, vol. 10, no. 10, pp. 35-744. PMID: 20865020.
11. Kuwahara T., Ogura Y., Oshima K. et al. The lifestyle of the segmented filamentous bacterium: a non-culturable gut-associated immunostimulating microbe inferred by whole-genome sequencing. *DNA Res.*, 2011, vol. 18, no. 4, pp. 291-303. PMID: 21791478.

12. Jonsson H. Segmented filamentous bacteria in human ileostomy samples after high-fiber intake. *FEMS Microbiol. Lett*, 2013, vol. 342, no. 1, pp. 24-29. PMID: 23406300. DOI: 10.1111/1574-6968.12103.
13. O'Flaherty S., Saulnier D.M., Pot B., Versalovic J. How can probiotics and prebiotics impact mucosal immunity? *Gut Microbes*, 2010, vol. 1, no. 5, pp. 293-300. PMID: 21327037.
14. Matamoros S., Gras-Leguen C., Le Vacon F. et al. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol*, 2013, vol. 21, no. 4, pp. 167-173. PMID: 23332725. DOI: 10.1016/j.tim.2012.12.001.
15. Yatsunenko T., Rey F.E., Manary M.J. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 2012, vol. 486, no 7402, pp. 222-227. PMID: 22699611. DOI: 10.1038/nature11053.
16. Bushman F.D., Lewis J.D., Wu G.D. Diet, gut enterotypes and health: is there a link? *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser*, 2013, vol. 77, pp. 65-73. PMID: 24107497. DOI: 10.1159/000351385.
17. de Kivit S., Tobin M.C., Forsyth C.B. et al. Regulation of Intestinal Immune Responses through TLR Activation: Implications for Pro- and Prebiotics. *Front. Immunol*, 2014, vol. 5, pp. 60. PMID: 24600450. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00060.
18. Tourneur E., Chassin C. Neonatal immune adaptation of the gut and its role during infections. *Clin. Dev. Immunol*, 2013, vol. 2013, id. 270301. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/270301>.
19. Corridoni D., Arseneau K.O., Cifone M.G., Cominelli F. The dual role of nod-like receptors in mucosal innate immunity and chronic intestinal inflammation. *Front. Immunol*, 2014, vol. 5, id. 317. PMID: 25071778.
20. Villena J., Kitazawa H. Modulation of Intestinal TLR4-Inflammatory Signaling Pathways by Probiotic Microorganisms: Lessons Learned from *Lactobacillus jensenii* TL2937. *Front. Immunol*, 2014, vol. 4, id. 512. PMID: 24459463. DOI: 0.3389/fimmu.2013.00512.
21. Habil N., Al-Murrani W., Beal J., Foey A.D. Probiotic bacterial strains differentially modulate macrophage cytokine production in a strain-dependent and cell subset-specific manner. *Benef. Microbes*, 2011, vol. 2, no. 4, pp. 283-293. PMID: 22146688. DOI: 10.3920/BM2011.0027.
22. Kamdar K., Nguyen V., De Paolo R.W. Toll-like receptor signaling and regulation of intestinal immunity. *Virulence*, 2013, vol. 4, no. 3, pp. 207-212. PMID: 23334153. DOI: 10.4161/viru.23354.
23. Everard A., Cani P.D. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*, 2013, vol. 27, no. 1, pp. 73-83. PMID: 23768554. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.03.007.
24. Kim S., Kim J.H., Park B.O., Kwak Y.S. Perspectives on the therapeutic potential of short-chain fatty acid receptors. *BMB Rep*, 2014, vol. 47, no. 3, pp. 173-178. PMID:24499669.
25. Albenberg L.G., Wu G.D. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology*, 2014, vol. 146, no. 6, pp. 1564-1572. PMID: 24503132. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.058.
26. De Palma G., Collins S.M., Bercik P., Verdu E.F. The microbiota-gut-brain axis in gastrointestinal disorders: stressed bugs, stressed brain or both? *J. Physiol*, 2014, vol. 592, pt. 14, pp. 2989-2997. PMID: 24756641. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.273995.
27. Lee K.N., Lee O.Y. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol*, 2014, vol. 20, no. 27, pp. 8886-8897. PMID: 25083061. DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8886.
28. Shen J., Obin M.S., Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol. Aspects Med*, 2013, vol. 34, no. 1, pp. 39-58. PMID: 23159341. DOI: 10.1016/j.mam.2012.11.001.
29. Winter S.E., Lopez C.A., Bäuml A.J. The dynamics of gut-associated microbial communities during inflammation. *EMBO Rep*, 2013, vol. 14, no. 4, pp. 319-327. PMID: 23478337. DOI: 0.1038/embor.2013.27.
30. Silvestri C., Di Marzo V. The endocannabinoid system in energy homeostasis and the etiopathology of metabolic disorders. *Cell. Metab*, 2013, vol. 17, no. 4, pp. 475-490. PMID: 23562074. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.03.001.
31. Kelder T., Stroeve J.H., Bijlsma S., Radonjic M., Roeselers G. Correlation network analysis reveals relationships between diet-induced changes in human gut microbiota and metabolic health. *Nutr. Diabetes*, 2014, vol. 4, id. 122. PMID: 24979151. DOI: 10.1038/nutd.2014.18.
32. Yokota A., Fukuya S., Islam K.B. et al. Is bile acid a determinant of the gut microbiota on a high-fat diet? *Gut Microbes*, 2012, vol. 3, no. 5, pp. 455-459. DOI: 10.4161/gmic.21216.
33. Schnabl B., Brenner D.A. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology*, 2014, vol. 146, no. 6, pp. 1513-1524. PMID: 24440671. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.020.
34. Zhu Y., Michelle Luo T., Jobin C., Young H.A. Gut microbiota and probiotics in colon tumorigenesis. *Cancer Lett*, 2011, vol. 309, no. 2, pp. 119-127. PMID: 21741763. DOI: 10.1016/j.canlet.2011.06.004.
35. Noval Rivas M., Burton O.T., Wise P. et al. A microbiota signature associated with experimental food allergy promotes allergic sensitization and anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol*, 2013, vol. 131, no. 1, pp. 201-212. PMID: 23201093. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.10.026.
36. Villena J., Chiba E., Tomosada Y. et al. Orally administered *Lactobacillus rhamnosus* modulates the respiratory immune response triggered by the viral pathogen-associated molecular pattern poly(I:C). *BMC Immunol*, 2012, vol. 13, id 53. DOI:10.1186/1471-2172-13-53.

37. Rose M.A., Stieglitz F., Köksal A., Schubert R., Schulze J., Zielen S. Efficacy of probiotic *Lactobacillus* GG on allergic sensitization and asthma in infants at risk. *Clin. Exp. Allergy*, 2010, vol. 40, no. 9, pp. 1398-1405. PMID: 20604800. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03560.x.
38. Yeganegi M., Leung C.G., Martins A. et al. *Lactobacillus rhamnosus* GR-1-induced IL-10 production in human placental trophoblast cells involves activation of JAK/STAT and MAPK pathways. *Reprod. Sci.*, 2010, vol. 17, no. 11, pp. 1043-1051. PMID: 20858906. DOI: 10.1177/1933719110377237.
39. Shida K., Nanno M., Nagata S. Flexible cytokine production by macrophages and T cells in response to probiotic bacteria: a possible mechanism by which probiotics exert multifunctional immune regulatory activities. *Gut Microbes*, 2011, vol. 2, no. 2, pp. 109-114. PMID: 21637028.
40. Vieira A.T., Teixeira M.M., Martins F.S. The role of probiotics and prebiotics in inducing gut immunity. *Front. Immunol.*, 2013, vol. 4, id. 445. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00445.
41. Groeger D., O'Mahony L., Murphy E. F. et al. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes*, 2013, vol. 4, no. 4, pp. 325-339. PMID: 23842110. DOI: 10.4161/gmic.25487.
42. Konieczna P., Akdis C.A., Quigley E.M., Shanahan F., O'Mahony L. Portrait of an immunoregulatory *Bifidobacterium*. *Gut Microbes*, 2012, vol. 3, no. 3, pp. 261-266. PMID: 22572827. DOI: 10.4161/gmic.20358.
43. Scott K.P., Martin J.C., Duncan S.H., Flint H.J. Prebiotic stimulation of human colonic butyrate-producing bacteria and bifidobacteria, *in vitro*. *FEMS Microbiol. Ecol.*, 2014, vol. 87, no. 1, pp. 30-40. PMID: 23909466. DOI: 10.1111/1574-6941.12186.
44. Roelofsen H., Priebe M.G., Vonk R.J. The interaction of short-chain fatty acids with adipose tissue: relevance for prevention of type 2 diabetes. *Benef. Microbes*, 2010, vol. 1, no. 4, pp. 433-437. PMID: 21831781. DOI: 10.3920/BM2010.0028.
45. Bassaganya-Riera J., Viladomiu M., Pedragosa M. et al. Probiotic bacteria produce conjugated linoleic acid locally in the gut that targets macrophage PPAR  $\gamma$  to suppress colitis. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 2, id. 31238. PMID: 22363592, DOI: 10.1371/journal.pone.0031238.
46. Thomas C.M., Hong T., van Pijkeren J.P. et al. Histamine derived from probiotic *Lactobacillus reuteri* suppresses TNF via modulation of PKA and ERK signaling. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 2, id. 31951. PMID: 22384111. DOI: 10.1371/journal.pone.0031951.
47. Eberl G., Boneca I.G. Bacteria and MAMP-induced morphogenesis of the immune system. *Curr. Opin. Immunol.*, 2010, vol. 22, no. 4, pp. 448-454. PMID: 20580214. DOI: 10.1016/j.coi.2010.06.002.
48. Takagi T., Inada Y., Naito Y. Circadian rhythm and inflammatory bowel disease. *Nihon. Rinsho*, 2013, vol. 71, no. 12, pp. 2165-2170. PMID: 24437273.
49. Isidro R.A., Bonilla F.J., Pagan H. et al. The Probiotic Mixture VSL#3 Alters the Morphology and Secretion Profile of Both Polarized and Unpolarized Human Macrophages in a Polarization-Dependent Manner. *J. Clin. Cell. Immunol.*, 2014, vol. 5, no. 3, pp. 10002-10027. DOI: 10.4172/2155-9899.1000227.
50. Kant R., de Vos W.M., Palva A., Satokari R. Immunostimulatory CpG motifs in the genomes of gut bacteria and their role in human health and disease. *J. Med. Microbiol.*, 2014, vol. 63, pt 2, pp. 293-308. PMID: 24255136. DOI: 10.1099/jmm.0.064220-0.

## ИММУНДЫБИОТИКТЕР ЖӘНЕ АДАМНЫҢ ҚАЛЫПТЫ ЖАҒДАЙДАҒЫ ЖӘНЕ ПАТОЛОГИЯ КЕЗІНДЕГІ ИМУНДЫ ЖҮЙЕСІНЕ ОЛАРДЫҢ ӘСЕРІ

Старовойтова С.А., Карпов А.В.

Ас технологиялары ұлттық университеті  
Владимирская көш., 68, Киев қ., 0160, Украина  
svetik\_2004@mail.ru

### ТҮЙІН

Қалыпты жағдайдағы иммундық жүйеге және оның әртүрлі ауруларға шалдыққан кезінде микробиоттардың әсер етуіне қатысты әдебиеттердегі деректер мен автордың өзі жүргізген зерттеулері жинақталған. Олармен байланысты болып келетін негізгі факторлар мен қалыптасу кезеңдері, сондай-ақ адамның қалыпты ішек микрофлорасының физиологиялық функциялары талқыланды. Патогенді және симбиотикалық микроағзаларға иммунды жауаптың диверсификациясы механизмдері қарастырылды. Туа біткен және бейімделген иммунитетке нормофлора микроағзаларының әсері сипатталды. Адамның қалыпты микрофлорасы бұзылуы болғанға ұқсатылған оның қабынба ауруларының факторлары келтірілген. Пробиотикалық

препараттардың биологиялық қасиеттері қабынған иммундық реакцияға олардың модуляторлы әсер етуі тұрғысынан қарастырылған. Пробиотикалық микроағзалардың иммундық модельдеу әлеуетін болашақта қолдану бактериятерапиялық препараттардың негізі ретінде түсіндірілді. Қорытындылай келе, пробиотиктардың иммундық модельдеу белсенділігін тиімді қолдану стратегиясы жөнінде ұсынымдар берілді.

Негізгі сөздер: ішек микробиотасы, иммундымодуляция, иммундыбиотиктер, қабыну, пробиотикалық функциялар.