



Иммунологическая функция интестинальной микрофлоры, ее нарушения и возможности коррекции

Урсова Н.И.

Урсова Наталья Игоревна – д-р мед. наук, профессор, руководитель педиатрического отделения, заведующая кафедрой педиатрии факультета усовершенствования врачей¹, главный педиатр Министерства здравоохранения Московской области
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–5, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 681 25 98.
E-mail: ursovan@mail.ru

В обзоре представлены современные данные, свидетельствующие о том, что нормальная микрофлора играет важную роль в развитии иммунной системы кишечника. Интестинальные микроорганизмы стимулируют созревание лимфоидного аппарата кишечника, синтез секреторного иммуноглобулина А, активизируют фагоцитоз, стимулируют систему цитокинов и интерферонов. Представляет интерес обсуждение информации о том, что феномен толерантности является наиболее значимым для создания устойчивого микробиоценоза. Для

направленного формирования или восстановления нарушенного микробиоценоза все шире применяют пробиотики. В качестве одного из ключевых требований к пробиотикам признано подтверждение полезных свойств каждого штамма пробиотической культуры в контролируемых клинических исследованиях.

Ключевые слова: лимфоидная ткань, дендритные клетки, макрофаги, типы иммунных реакций, иммуноглобулины, нормальная микрофлора, дисбактериоз, пробиотики.

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

В настоящее время накоплено множество данных о том, что в дополнение к физическим и химическим барьерам, создаваемым кишечным эпителием, микрофлорой и слизистой оболочкой, иммунологическая защита является функциональной частью аппарата кишечного барьера [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Представляет интерес обсуждение современных данных об ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани (англ. gut-associated lymphoid tissue – GALT), где локализовано до 80% иммунокомпетентных клеток и которую условно делят на две зоны: индуктивную (сгруппированную) и эффекторную (диффузную).

Сгруппированная лимфоидная ткань представлена в пейеровых бляшках тонкой кишки, фолликулярных образованиях червеобразного отростка, солитарных лимфофолликулах, мезентериальных лимфатических узлах. В зонах фолликулов содержатся зрелые лимфоциты на разных этапах дифференцировки, макрофаги, дендритные клетки. Т-клетки имеют в основном CD4⁺-фенотип с функцией усиления синтеза иммуноглобулина класса А (IgA) и в меньшей степени CD8⁺-фенотип, опосредующий цитотоксичность. В В-клеточных зонах фолликулов присутствуют как предшественники продуцентов IgA, так и зрелые клетки с маркерами CD19, CD20, CD21, а также поверхностные иммуноглобулины классов М (sIgM) и D (sIgD). Для индуктивной зоны характерны такие этапы иммунного ответа, как антиген-презентация, распознавание антигена и формирование антиген-специфических клонов лимфоидных клеток. Именно из индуктивной зоны происходит расселение Т- и В-лимфоцитов по слизистой оболочке пищеварительной системы и другим слизистым оболочкам.

В настоящее время более чем очевидно, что *пейеровы бляшки* – организованные лимфоидные структуры – имеют особое значение для инициации иммунных реакций кишечника. Их предшественники обнаруживаются у плода на 16-й неделе антенатального развития, дифференцировка на отдельные Т- и В-клетки происходит до 19-й недели антенатального развития. Они хорошо развиты уже на 5-м месяце внутриутробной жизни и продолжают развиваться после рождения ребенка [11]. В каждой пейеровой бляшке имеется куполообразный участок. Его эпителий лишен ворсинок и крипт, содержит небольшое количество бокаловидных клеток и специфические М-клетки, которые тесно контактируют с лимфоцитами и макрофагами [11]. Микроорганизмы связываются с М-клетками и попадают внутрь

пейеровых бляшек, где они захватываются антигенпрезентирующими клетками, в частности, дендритными [2, 3]. После активации дендритные клетки мигрируют с поверхности слизистой оболочки через высокие эндотелиальные вены и переносят антиген в мезентериальный лимфатический узел, где происходит презентация антигена незрелым Т-клеткам. Попутно вырабатываются костимулирующие молекулы, спектр которых определяется регуляторными цитокинами [12, 13]. Установлено, что дендритные клетки из собственной пластинки кишечника с помощью выростов (выпячиваний) цитоплазмы проникают через бреши в эпителиальном барьере и захватывают присутствующие там антигены. При этом слой поляризованного эпителия остается неповрежденным [10, 14].

Обсуждаются две главные группы дендритных клеток. К первой относятся клетки, локализованные в субэпителиальном слое пейеровых бляшек, маргинальной зоне селезенки и субкапсулярном синусе лимфатических узлов, принадлежащие к миелоидной субпопуляции (CD11c⁺CD11b⁺), связанные с индукцией реакции Th2-типа. Ко второй – лимфоидные дендритные клетки (CD11c⁺CD8a), обнаруженные в областях Т-клеток лимфоидных органов, ассоциированные с Th1 воспалительной реакцией. Полагают, что этим субпопуляциям дендритных клеток свойственна функциональная пластичность, которая зависит от дозы антигена, иммунорегуляторных медиаторов и состояния окружающих тканей [15].

Вторая зона (*эффекторная*) состоит из собственной пластинки (*Lamina propria*) и эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника, обеспечивает непосредственную иммунную реакцию специализированных клеток (клеточный ответ через Т-клетки, местный гуморальный ответ В-клетками) [4, 6]. На *Lamina propria mucosae* присутствуют CD3⁺ Т-клетки, несущие ab-рецепторы, CD4⁺, CD8⁺ Т-клетки, NK-клетки, а также В1-лимфоциты, участвующие в синтезе низкоаффинных антител, В-клеточные субпопуляции CD11b⁺, CD5⁺, sIgM⁺, макрофаги и дендритные клетки. Синтез IgA составляет одну из основных функций этого отдела.

Неспецифические клетки – *макрофаги* – диффузно распределены в собственной пластинке, но главным образом сосредоточены в области пейеровых бляшек. В кишечнике плода они обнаруживаются с 12-й недели антенатального развития. Макрофаги занимают ключевые позиции во всех формах иммунного ответа: в продукции



антител, индукции клеточных иммунных реакций, формировании иммунной памяти и толерантности. В настоящее время общепризнано, что, захватывая антиген, макрофаг расщепляет и перерабатывает его, а затем презентует иммуногенный фрагмент антигена в виде пептида на своей поверхности вместе с молекулами главного комплекса гистосовместимости класса II. Только при таких условиях антиген будет распознан Т-лимфоцитами. Интересные и достаточно неожиданные результаты были получены при изучении региональных особенностей этих миелоидных клеток. Оказалось, что в макрофагах собственной пластинки отсутствует поверхностный рецептор CD14, обладающий способностью связываться с липополисахаридами. Предположительно, макрофаги с такой гипореактивностью по отношению к эндотоксину предотвращают чрезмерную активацию при передаче сигналов воспалительной реакции на грамотрицательные бактерии, которые постоянно присутствуют в кишечнике и обладают потенциальной возможностью преодолевать эпителиальный барьер [16].

Тучные клетки, присутствующие в большом количестве в слизистой оболочке кишечника, относятся к эффекторным клеткам. Они принимают участие в аллергических реакциях, опосредованных через IgE, выполняют защитную функцию против паразитов кишечника и хронических бактериальных патогенов. При экспозиции аллергенов активация тучных клеток ведет к выделению биологически активных веществ (гистамин, серотонин, триптаза и др.), вызывающих развитие ранней фазы аллергического ответа. Интерлейкины (IL)-4, 13, 9 поддерживают пролиферацию тучных клеток.

Эпителиальный слой слизистой оболочки рассматривают как еще один отдел эффекторной зоны. В иммунные механизмы вовлекаются два основных компонента этой области: внутриэпителиальные лимфоциты и эпителиальные клетки кишечника (энтероциты). Большинство *внутриэпителиальных лимфоцитов* – это CD8⁺ Т-клетки с гомомерной формой молекул (CD8 $\alpha\alpha$), в отличие от гетеродимеров CD8 $\alpha\beta$ периферической крови. Предполагается их способность элиминировать инфицированные или дефектные клетки с помощью цитолитических перфоринов и гранзимов. Сегодня *энтероциты* обсуждают как врожденный компонент защиты желудочно-кишечного тракта и как антигенпрезентирующие клетки. При стимуляции энтероциты могут продуцировать широкий спектр хемокинов

и цитокинов. В недавних научных работах сообщается о выделенном белке SIGIRR, который присутствует на поверхности клеток слизистой оболочки кишечника и подавляет природную неспецифическую иммунную реакцию этих клеток на бактерии-комменсалы, что обеспечивает последним комфортное существование. Исследователи вызвали повреждения кишечного эпителия у мышей, генетически лишенных гена SIGIRR, путем перорального введения бактериальных патогенов (*Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*). У дефектных животных регистрировали более массивные поражения кишечного эпителия, тяжелые нарушения микробиоценоза, выраженные симптомы пищевого отравления по сравнению с животными дикого типа, имеющих белок SIGIRR в достаточном количестве. Таким образом, активность белка SIGIRR помогает кишечным бактериям-комменсалам выигрывать в конкурентной борьбе с патогенными микроорганизмами и может стать новой мишенью для терапевтических препаратов, используемых в лечении хронических воспалительных заболеваний кишечника [17].

Данные литературы свидетельствуют о том, что введение бактерий-комменсалов сопровождается иммунологическим продуктивным ответом, включающим расширение популяции внутриэпителиальных лимфоцитов с увеличением пролиферации клеток в криптах [18]. В ворсинках кишки развивается выраженная реакция с образованием многочисленных генов в энтероцитах и даже стимуляцией ангиогенеза. При этом различные бактерии вызывают экспрессию некоторых генов.

Иммуномодулирующий эффект кишечной микрофлоры обусловлен влиянием на дифференцировку Т-супрессоров в пейеровых бляшках [2, 3]. Процесс дифференцировки зависит от антигенпрезентирующей системы (англ. Human Leucocyte Antigens – HLA), от количества и структуры антигена, времени его экспозиции и микроокружения. Необходимо подчеркнуть, что в механизмах иммунорегуляции на уровне желудочно-кишечного тракта принимают участие Т-хелперы двух фенотипов – Th1 и Th2 [7]. Субпопуляция Th1 определяет противoinфекционную направленность иммунного реагирования, Th2 – поляризацию иммунного ответа по пути развития атопии. Между Th1 и Th2 существуют отношения антагонизма, реализуемые с участием их продуктов – соответственно, интерферона (IFN)- γ , IL-4 или IL-10. Именно поэтому возникающий перевес одного типа хелперов



над другим в дальнейшем закрепляется, что определяет преобладающую форму иммунного ответа.

Согласно данным ряда исследователей, дивергенция Th1/Th2 не исчерпывает дифференцировочного разнообразия Т-хелперов: выявлены и изучены субпопуляции Th17-клеток и регуляторные CD4⁺ Т-лимфоциты. Считается, что Th17-клетки секретируют исключительно провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли β , IL-17 и др.), которые способны активировать нейтрофилы и опосредовать развитие воспалительного Т-клеточного иммунного ответа и, вполне возможно, аутоиммунных процессов. Дифференцировку Th17-клеток поддерживают IL-6 и трансформирующий фактор роста β , но подавляют ключевые цитокины Th1- (IFN- γ) и Th2-клеток (IL-4, IL-5, IL-13) [19].

Безусловно важным с практической точки зрения представляется вопрос о разнообразии Т-клеток. Известно, что часть их дифференцируется при нормальном Т-лимфопозезе в тимусе, их называют естественными регуляторными Т-клетками (Treg). В процессе иммунного ответа они образуют другие варианты регуляторных Т-клеток – Th3 и Tr1, при этом отмечено, что Treg сдерживают развитие аллергических процессов. Сегодня обсуждается новая концепция, согласно которой патогенетическая роль Treg при аллергических процессах не менее важна, чем роль дисбаланса Th1/Th2, наличие дисбаланса с преобладанием Th2-клеток может корригироваться Treg-клетками и не приводить к развитию аллергического процесса [20, 21].

К особенностям иммунитета слизистых оболочек относится то, что наряду с Т-хелперами 1- и 2-го порядка в них находятся регуляторные Т-хелперы – CD3⁺CD4⁺CD25⁺ лимфоциты, участвующие в иммунологической толерантности [7]. В нормальном, физиологическом диапазоне поддерживается толерантность к предшественникам индигенной микрофлоры, исследования точных механизмов которой пока не завершены. Как недавно было показано, ключевую роль в них играют бифидобактерии и лактобациллы. При этом видовое разнообразие и количественный уровень интестинальных лактобацилл в большей степени зависят от контроля со стороны иммунной системы по сравнению с менее иммуногенными бифидобактериями. Кроме того, бифидобактерии и лактобациллы, определяющие микробиоценоз у детей на ранних этапах физиологической адаптации, в меньшей степени способны к продукции провоспалительных цитокинов, чем те, которые

доминируют в биоценозе детей старшего возраста [22, 23].

Существуют доказательства того, что на протяжении первых двух лет жизни ребенка устанавливаются типы иммунных реакций, определяющих характер клинических фенотипов. Как показали результаты ряда исследований, у детей с аллергией и без нее отмечаются различия в кишечной флоре [8, 9, 10]. Если имеется сдвиг в сторону преобладания грамположительных микроорганизмов, это трактуется как фактор риска развития пищевой аллергии, так как отсутствует выработка липополисахаридов (продукт метаболизма грамотрицательных бактерий), ответственных за формирование пищевой толерантности. «Гигиеническая гипотеза» нашла свое подтверждение в работах, доказавших, что увеличение контакта с эндотоксином является наиболее мощным защитным фактором против появления атопии, возможно, за счет стимуляции специфических рецепторов CD14 [24, 25]. У детей, находящихся на естественном вскармливании, структура микробных липополисахаридов определяется с помощью поступающего с материнским молоком растворимого рецептора sCD14, концентрация которого в грудном молоке в 20 раз больше, чем в плазме женщин до беременности [26, 27].

Лимфоидная ткань, ассоциированная с желудочно-кишечным трактом, коммитирована в основном на продукцию IgA [28, 29]. Молекулы IgA в составе секретов представляют собой димеры, соединенные в хвостовой части белком, известным как J-цепь, а также содержат дополнительный секреторный компонент, который приобретают на поверхности эпителиоцитов. Он синтезируется самими эпителиальными клетками и экспонируется вначале на их базальной поверхности, где служит рецептором для связывания IgA из крови. Образующиеся комплексы IgA с секреторным компонентом поглощаются путем эндоцитоза, проходят через цитоплазму эпителиоцита и выводятся на поверхность слизистой оболочки. В дополнение к транспортной роли секреторный компонент защищает молекулу IgA от протеолиза пищеварительными ферментами. К функциям sIgA относят связывание антигенов вирусов и бактерий, блокаду адгезии вирусов и бактерий к слизистым оболочкам, стимуляцию антибактериальной активности фагоцитов, лимфоцитов в отношении патогенных бактерий, связывание пищевых антигенов и аллергенов, способных провоцировать аллергические реакции. У ребенка полноценный синтез sIgA может



осуществляться начиная с 6-месячного возраста, ранее эти функции выполняет IgD.

Основным механизмом взаимодействия нормальной микрофлоры с иммунной системой организма служит запуск хоминг-эффекта [30, 31]. Активированные Т-хелперы (CD4⁺), продуцируя цитокины IL-4, IL-5, IL-10, локализуются в зародышевом центре фолликулов, где происходит процесс Т- и В-межклеточной кооперации. В последующем специфические Т- и В-лимфоциты транспортируются в эффекторную зону через кровотоки и лимфоток [10, 32]. Хоминг примированных лимфоцитов слизистой оболочки кишки является направленным при помощи молекул α4β7-интегрина [30]. Способность лимфоцитов мигрировать из кровеносных сосудов в собственную пластинку достигается при экспрессии лиганда к α4β7-интегрину на эндотелиальных клетках сосудов кишечника. Хемокины, вырабатываемые эпителиальными клетками, регулируют миграцию лимфоцитов в эти ткани [33]. Нет сомнений в том, что существуют пути примитивного независимого от Т-клеток IgA-ответа на бактерии-комменсалы желудочно-кишечного тракта. В любом случае, само наличие бактерий оказывает постоянный антигенный тренирующий эффект.

Как следует из вышесказанного, иммуномодулирующие возможности индигенной микрофлоры чрезвычайно велики. При этом стоит подчеркнуть: нормальной кишечная микрофлора может быть только при физиологическом состоянии организма. Как только возникают патологические изменения, меняются состав и свойства кишечной микробиоты, нарушаются ее функции.

Традиционно пик научного поиска и максимум клинического внимания приходится на проблемные вопросы дисбактериоза кишечника. Установлено, что существенные изменения биоценоза происходят в результате воспалительных заболеваний тонкой и толстой кишки как инфекционной, так и неинфекционной природы [34, 35, 36]. Значительную роль играют транзиторные функциональные расстройства билиарной системы, а также ферментопатии и аллергическое поражение слизистой оболочки кишечника. Отмечено влияние возрастного фактора: у детей раннего возраста дисбактериоз развивается достаточно быстро, что связано с относительной ферментативной недостаточностью желудочно-кишечного тракта и незрелостью иммунной системы младенца.

Есть убедительные данные, свидетельствующие о наличии причинно-следственных связей

между состоянием целостной симбионтной эндоэкологии организма и региональными техногенными, природно-климатическими факторами. С точки зрения медицинской географии ослабление последних двух явлений осуществляется через определенную последовательность компенсаторно-приспособительных реакций, которые в детском возрасте достаточно лабильны, зависят от интенсивности техногенных токсикантов и продолжительности их действия. Имеются подтверждения того, что в микробиотопах (носоглотка, ротоглотка, толстая кишка, мочеполовая система) детей, проживающих в неблагоприятной эколого-биогеохимической зоне, происходят серьезные нарушения микробной колонизации. Они проявляются в снижении и изменении свойств индигенной микрофлоры, модификации общей микробной обсемененности и появлении условно-патогенных микроорганизмов, несвойственных данному биотопу, сдвигом микробных сообществ в сторону ассоциативного роста грамотрицательных бактерий. Все это, бесспорно, требует разработки специальной программы коррекции и реабилитации [28].

Считается, что экопатогенные факторы способны инициировать ряд механизмов, обеспечивающих экспрессию генетически детерминированных атипичных свойств микроорганизмов, повышать уровень мутаций, приводить к созданию нового микроразнообразия, не всегда отвечающего понятию симбиоза. На этом фоне происходит дальнейшая закономерная дестабилизация, которая характеризуется изменением численности и состава бактериальных популяций в биоценологических нишах (не только в желудочно-кишечном тракте, но и в других отделах открытых биологических систем: носоглотке, ротовой полости, коже, мочеполовой системе и др.) в сторону ассоциативного роста грамотрицательных бактерий, несвойственных данному биотопу [37, 38]. В этих условиях тем более важны полученные доказательства того, что грамотрицательные бактерии по сравнению с грамположительными являются более сильными иммуногенами для детского организма и более стойкими к антибактериальному действию не только окружающей среды, но и широкоспектральных антибиотиков. Утверждается точка зрения, согласно которой при возникающем микроразнообразии дисбалансе происходит формирование штаммов персистирующих потенциально-патогенных бактерий, способных при ослаблении защитных сил организма ребенка утяжелять течение хронического заболевания. Особого внимания также

**Таблица 1.** Наиболее четкие доказательства биологических эффектов пробиотических микроорганизмов

Антимикробный эффект	Усиление барьерной функции эпителия	Модулирование иммунного ответа хозяина
Снижение pH в просвете кишки	Фосфорилирование белка плотных клеточных контактов	Стимуляция продукции антител
Стимуляция секреции дефенсинов	Увеличение продукции слизи	Стимуляция активности NK-клеток
Секреция антимикробных пептидов	Увеличение гликозилирования компонентов мембран эпителиальных клеток	Модулирование функциональной активности дендритных клеток
Ингибирование инвазии патогенов	Повышение продукции sIgA	Модулирование регуляторов экспрессии генов NF-κB и AP-1
Блокада бактериальной адгезии к эпителиальным клеткам		Изменение продукции цитокинов
Образование оксида азота		Индукция регуляторных T-клеток
		Индукция PPARγ
		Модуляция апоптоза
		Ингибирование активности протеосом

sIgA – секреторный иммуноглобулин А, NK-клетки – натуральные киллеры, NF-κB – ядерный фактор «каппа-би», AP-1 – аполипротеин-1, PPARγ – γ-рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом

заслуживает установленный факт формирования дефицита целого ряда микроорганизмов, прежде всего бифидобактерий и лактобацилл в соответствующих экологических нишах. В результате это может привести к значительному снижению естественных защитных систем организма, осуществляемых с помощью следующих механизмов: микрофлора и барьерный эффект, эпителий/слизь и иммунитет [28, 39].

Хорошо известно, что в нарушениях микрофлоры участвует большое количество ключевых механизмов, которые представлены селективными мишенями для разных биологических методов воздействия. Одним из практических подходов к восстановлению регуляторных систем признано использование микроорганизмов, известных под названием пробиотиков (от греч. про – «для», «ради» и βιотик – «живой», что буквально означает «для жизни») [40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения предложили следующую дефиницию: *пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при употреблении в необходимом количестве оказывают благоприятное воздействие на здоровье организма хозяина* [46]. По данным завершившихся исследований, пробиотический эффект может оказывать не только жизнеспособная, но и убитая (например, облучением) бактериальная клетка, а также нежизнеспособные структурные компоненты бактерий (короткие последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты, пептидогликан, липотейхоевая кислота) [47, 48, 49, 50, 51]. Становится очевидным, что существует основание к расширению современного определения пробиотика.

Наш интерес к проблеме клинического использования пробиотиков постоянно растет, увеличивается и объем знаний. Накопленная информация убедительно показывает, что пробиотики,

поступающие в кишечник, изменяют не только его состав, но и функцию микрофлоры [43, 45, 52, 53, 54, 55, 56, 57]. Существуют три направления клинических и моделирующих исследований, которые могут способствовать изучению биологических эффектов пробиотиков. Нельзя также не отметить, какое большое значение имеет укрепление научной базы. Следовательно, высока потребность в хорошо спланированных и организованных исследованиях, с помощью которых можно выявить специфические факторы, имеющие решающее значение в успешной пробиотикотерапии. В табл. 1 систематизированы основные направления работы в области определения роли пробиотических микроорганизмов в развитии антимикробного эффекта, усилении барьерной функции эпителия и модулировании иммунного ответа [50].

Особое место занимают исследования, изучающие возможности пробиотиков влиять на иммунологическое восстановление с помощью таких физиологических процессов, как повышение функциональной способности фагоцитирующих клеток и цитостатической активности макрофагов, стимуляция ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани и воздействие на иммунокомпетентные T- и B-клетки [8, 9, 10].

Сегодня обсуждаются три пути физиологического иммунного ответа. Первый проявляется в том, что адгезия пробиотической бактерии к эпителиальным клеткам кишечного биотопа вызывает выделение цитокинов, улавливаемых дендритными клетками. При этом эпителиоциты кишечника имеют решающее значение в обработке сигналов, которые действуют на общие сигнальные пути. Пассажа пробиотиков в просвете кишечника может быть достаточно для реализации межклеточных коммуникаций. Второй путь также

**Таблица 2.** Механизмы терапевтического и профилактического эффектов пробиотиков (Источник [65] с изменениями)

Заболевание / синдром	Механизм действия
Аллергия	Обеспечение защиты эпителиального барьера от транслокации
Иммунологические нарушения	Взаимодействие с иммунокомпетентными клетками и клеточными рецепторами
Онкогенез	Активация мутагенов, стимуляция иммунитета
Воспалительные заболевания кишечника	Снижение местной воспалительной реакции
Синдром избыточного бактериального роста	Антимикробная активность, конкурентное исключение
Непереносимость лактозы	Доставка микробной лактазы в тонкую кишку
Диарея различного происхождения	Конкурентное исключение, усиление иммунного ответа
Вагиноз, воспалительные заболевания мочеполовых путей	Конкурентное исключение
Нарушение уровня холестерина	Деконъюгирование желчных кислот
Язвенная болезнь, ассоциированная с <i>Helicobacter pylori</i>	Иммуномодуляция, конкурентное исключение
Алкогольное поражение печени	Подавление грамотрицательной микрофлоры, продуцирующей эндотоксин

связан с механизмами клеточного воздействия и состоит в том, что М-клетки в фолликул-ассоциированном эпителии на поверхности пейеровых бляшек обеспечивают доставку пробиотических бактерий в субэпителиальную область для последующего контакта с иммунными клетками (макрофагами, дендритными клетками). Там они распознаются рецепторами (Toll-подобные, лектиновые типа С, NOD-подобные), что приводит к секреции ими цитокинов и экспрессии костимуляторных молекул для Т-клеток [3]. Третий путь предполагает связь микроорганизмов с выдвинутыми в просвет кишки отростками дендритных клеток, расположенных на собственной пластинке слизистой оболочки [3].

Особый интерес вызывает диалектика сложных отношений между состоянием кишечной микрофлоры и продукцией секреторных иммуноглобулинов. Анализ данных ряда исследований показал, что стимуляция иммуноглобулинов сопровождается усилением экспрессии рецепторов адгезии и бактерицидной активности, благодаря чему формируется специфическая защита. Секреторные иммуноглобулины выполняют важную роль в осуществлении местной иммунологической реакции. Например, IgA1-антитела за счет тяжелых цепей, имеющих химическое сродство с мукозой, обеспечивают формирование монослоя иммуноглобулинов на поверхности слизистой оболочки. Другие Ig

субкласса А2, не имея родства со слизистой оболочкой, мигрируют в просвет кишечника и создают первую линию иммунной защиты организма от инфекции. Следует отметить, что процесс специфической адгезии условно-патогенных и патогенных микроорганизмов к слизистой оболочке может блокироваться среди прочих факторов присутствием IgA и лизоцима, которые, в свою очередь, способствуют адгезии к рецепторам бифидобактерий и лактобацилл [56]. Детальное изучение роли IgA в предотвращении колонизации слизистой оболочки посторонними бактериями позволило установить: 99% бифидобактерий и лактобацилл не покрыты секреторными иммуноглобулинами. Напротив, поверхности энтеробактерий, стафилококков, других условно-патогенных и сапрофитных микроорганизмов полностью высланы IgA. Предположительно, в основе этого явления лежит феномен иммунологической толерантности к нормофлоре. Немаловажным преимуществом микрофлоры в развитии иммунного ответа следует считать ее в некотором роде универсальный иммуномодулирующий эффект, включающий как иммуностимуляцию, так и иммуносупрессию [57, 58].

Согласно результатам последних экспериментальных исследований, пробиотики можно отнести к антиэндотоксиновым средствам. Убедительно показано, что бифидобактерии



Таблица 3. Показания, основанные на доказательствах, для применения пробиотиков в гастроэнтерологии (Источник [66])

Показание	Штамм пробиотика	Рекомендуемая доза
Лечение острой кишечной инфекции у детей	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ 2 р/сут
	<i>Lactobacillus reuteri</i> ATTC 55730	10 ¹⁰ –10 ¹¹ 2 р/сут
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium infantis</i>	10 ⁹ 3 р/сут
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (boulardii)	200 мг 3 р/сут
Лечение острой кишечной инфекции у взрослых	<i>Enterococcus faecium</i> LAB SF 68	10 ⁸ 3 р/сут
Профилактика антибиотикоассоциированной диареи у детей	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (boulardii)	250 мг 2 р/сут
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ 1–2 р/сут
	<i>Bifidobacterium lactis</i> BB12 + <i>Streptococcus thermophilus</i>	10 ⁷ + 10 ⁶ в день
Профилактика антибиотикоассоциированной диареи у взрослых	<i>Enterococcus faecium</i> LAB SF 68	10 ⁸ 2 р/сут
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (boulardii)	1 г в день
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ 2 р/сут
	<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 в ферментированном молоке с <i>Lactobacillus bulgaricus</i> + <i>Streptococcus thermophilus</i>	10 ¹⁰ 2 р/сут
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 + <i>Lactobacillus casei</i> LBC80R <i>Bacillus clausii</i>	5 × 10 ¹⁰ 2 р/сут 2 × 10 ⁹ 3 р/сут
Профилактика внутрибольничной диареи у детей	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ 2 р/сут
	<i>Bifidobacterium lactis</i> BB12 + <i>Streptococcus thermophilus</i>	10 ⁸ + 10 ⁷
	<i>Bifidobacterium lactis</i> BB12	10 ⁹ 2 р/сут
	<i>Lactobacillus reuteri</i> ATTC 55730	10 ⁹ 2 р/сут
Профилактика диареи, вызванной <i>Clostridium difficile</i> , у взрослых	<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 в ферментированном молоке с <i>Lactobacillus bulgaricus</i> + <i>Streptococcus thermophilus</i>	10 ¹⁰ 2 р/сут
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium bifidum</i>	2 × 10 ¹⁰ 1 р/сут
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (boulardii)	2 × 10 ¹⁰ 1 р/сут
Адьювантная терапия при эрадикации <i>Helicobacter pylori</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	6 × 10 ⁹ 2 р/сут
	<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 в ферментированном молоке с <i>Lactobacillus bulgaricus</i> + <i>Streptococcus thermophilus</i>	10 ¹⁰ 2 р/сут
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (boulardii)	1 г в день
	<i>Bacillus clausii</i>	2 × 10 ⁹ 3 р/сут
Уменьшение некоторых симптомов при синдроме раздраженного кишечника	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	6 × 10 ⁹ 2 р/сут
	<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	10 ⁸ в день
	VSL#3 смесь 8 штаммов (1 – <i>Streptococcus thermophilus</i> , 4 – <i>Lactobacillus</i> , 3 – <i>Bifidobacterium</i>)	4,5 × 10 ¹¹ 2 р/сут
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG LC705, <i>Bifidobacterium breve</i> BB99, <i>Propionibacterium freudenreichii</i> ssp. <i>shermanii</i>	10 ¹⁰ в день
	<i>Bifidobacterium animalis</i> DN-173 010 в ферментированном молоке с <i>Lactobacillus bulgaricus</i> + <i>Streptococcus thermophilus</i>	10 ¹⁰ 2 р/сут
Поддержание ремиссии при язвенном колите	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	5 × 10 ⁹ 2 р/сут
Профилактика и поддержание ремиссии при поштите	VSL#3 смесь 8 штаммов (1 – <i>Streptococcus thermophilus</i> , 4 – <i>Lactobacillus</i> , 3 – <i>Bifidobacterium</i>)	4,5 × 10 ¹¹ 2 р/сут
Профилактика некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных	<i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i>	0,35 × 10 ⁹ каждого штамма 2 р/сут
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium infantis</i>	10 ⁹ каждого штамма 2 р/сут



обладают эндотоксинсвязывающей способностью, снижают эндотоксинзависимую индукцию и высвобождение IL-8 [59]. Существует гипотеза, согласно которой бактериальные липополисахариды и пептидогликаны, входящие в состав различных штаммов нормофлоры, оказывают иммунорегулирующее действие. Параллельно удалось установить, что ключевое значение антиэндотоксинового иммунитета заключается не в абсолютной защите организма от эндотоксина, а в ограничении его концентрации и биологической активности до уровня, необходимого для реализации физиологического функционирования иммунной системы [59].

На сегодняшний день представлено множество работ, в которых механизмы действия пробиотиков детально обсуждены (табл. 2) [59, 60, 61, 62, 63, 64, 65]. В табл. 3 приводятся обобщения клинических исследований, при которых применение пробиотиков при различных гастроэнтерологических заболеваниях показало лучшие результаты [66].

В заключение подчеркнем: кишечный микробиоценоз формируется в течение длительного времени, имеет индивидуальный характер и возрастные особенности, что связано с качеством иммунной системы. Эти свойства должны учитываться при отборе перспективных пробиотических штаммов для использования в педиатрии. Богатый арсенал имеющихся пробиотических препаратов обеспечивает достаточные возможности их дифференцированного выбора для лечения определенной нозологии. Очевидна необходимость дальнейших исследований, связанных с созданием индивидуальных пробиотиков на основе аутоштаммов и аутоассоциаций симбиотических микроорганизмов. На сегодняшний день документально подтверждено значение микробных экзометаболических веществ, которые активно участвуют в восстановлении кишечной микрофлоры человека. Именно эти данные дают мощный импульс к развитию биотехнологий нового класса стандартизованных пробиотических препаратов. ☞

Литература

- Dethlefsen L, Eckburg PB, Bik EM, Relman DA. Assembly of the human intestinal microbiota. *Trends Ecol Evol.* 2006;21(9):517–23.
- Galdeano CM, de Moreno de LeBlanc A, Vindrola G, Bonet ME, Pedrigón G. Proposed model: mechanisms of immunomodulation induced by probiotic bacteria. *Clin Vaccine Immunol.* 2007;14(5):485–92.
- Shida K, Nanno M. Probiotics and immunology: separating the wheat from the chaff. *Trends Immunol.* 2008;29(11):565–73. doi: 10.1016/j.it.2008.07.011.
- Magalhaes JG, Tattoli I, Girardin SE. The intestinal epithelial barrier: how to distinguish between the microbial flora and pathogens. *Semin Immunol.* 2007;19(2):106–15.
- Cummings JH, Antoine JM, Azpiroz F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, Calder PC, Gibson GR, Guarner F, Isolauri E, Pannemans D, Shortt C, Tuijtelars S, Watzl B. PASSCLAIM – gut health and immunity. *Eur J Nutr.* 2004;43 Suppl 2:II118–II173.
- Schenk M, Mueller C. The mucosal immune system at the gastrointestinal barrier. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22(3):391–409. doi: 10.1016/j.bpg.2007.11.002.
- Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(4):331–41.
- Kelly D, Conway S, Aminov R. Commensal gut bacteria: mechanisms of immune modulation. *Trends Immunol.* 2005;26(6):326–33.
- Mayer L, Shao L. Therapeutic potential of oral tolerance. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(6):407–19.
- Hawrylowicz CM, O'Garra A. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(4):271–83.
- Man AL, Prieto-Garcia ME, Nicoletti C. Improving M cell mediated transport across mucosal barriers: do certain bacteria hold the keys? *Immunology.* 2004;113(1):15–22.
- Rescigno M, Borrow P. The host-pathogen interaction: new themes from dendritic cell biology. *Cell.* 2001;106(3):267–70.
- Brandtzaeg P. Development, regulation and function of secretory immunity. In: Delvin EE, Lentze MJ, editors. *Gastrointestinal Functions.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 91–114.
- Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, Francolini M, Rotta G, Bonasio R, Granucci F, Kraehenbuhl JP, Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol.* 2001;2(4):361–7.
- Kelsall BL, Biron CA, Sharma O, Kaye PM. Dendritic cells at the host-pathogen interface. *Nat Immunol.* 2002;3(8):699–702.
- Smith PD, Smythies LE, Mosteller-Barnum M, Sibley DA, Russell MW, Merger M, Sellers MT, Orenstein JM, Shimada T, Graham MF, Kubagawa H. Intestinal macrophages lack CD14 and CD89 and consequently are down-regulated for LPS- and IgA-mediated activities. *J Immunol.* 2001;167(5):2651–6.
- Sham HP, Yu EY, Gulen MF, Bhinder G, Stahl M, Chan JM, Brewster L, Morampudi V, Gibson DL, Hughes MR, McNagny KM, Li X, Vallance BA. SIGIRR, a negative regulator of TLR/IL-1R signalling promotes Microbiota dependent resistance to colonization by enteric bacterial pathogens. *PLoS Pathog.* 2013;9(8):e1003539. doi: 10.1371/journal.ppat.1003539.
- Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science.* 2001;291(5505):881–4.
- Cassis L, Aiello S, Noris M. Natural versus adaptive regulatory T cells. *Contrib Nephrol.* 2005;146:121–31.
- Halabi-Tawil M, Ruemmele FM, Fraitaig S, Rieux-Laucat F, Neven B, Brousse N, De Prost Y, Fischer A, Goulet O, Bodemer C. Cutaneous manifestations of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. *Br J Dermatol.* 2009;160(3):645–51. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08835.x.
- Bellinghausen I, Klostermann B, Knop J, Saloga J. Human CD4+CD25+ T cells derived from the majority of atopic donors are able to suppress TH1 and TH2 cytokine production. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(4):862–8.
- Tanabe S, Kinuta Y, Saito Y. Bifidobacterium infantis suppresses proinflammatory interleukin-17 production in murine splenocytes and dextran sodium sulfate-induced intestinal inflammation. *Int J Mol Med.* 2008;22(2):181–5.
- O'Hara AM, O'Regan P, Fanning A, O'Mahony C, Macsharry J, Lyons A, Bienenstock J, O'Mahony L, Shanahan F. Functional modulation of human intestinal epithelial cell responses by



- Bifidobacterium infantis and Lactobacillus salivarius. *Immunology*. 2006;118(2):202–15.
24. Braun-Fahrländer C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, Maisch S, Carr D, Gerlach F, Bufe A, Lauener RP, Schierl R, Renz H, Nowak D, von Mutius E; Allergy and Endotoxin Study Team. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med*. 2002;347(12):869–77.
25. Lauener RP, Birchler T, Adamski J, Braun-Fahrländer C, Bufe A, Herz U, von Mutius E, Nowak D, Riedler J, Waser M, Sennhauser FH; ALEX study group. Expression of CD14 and Toll-like receptor 2 in farmers' and non-farmers' children. *Lancet*. 2002;360(9331):465–6.
26. Vidal K, Labéta MO, Schiffrin EJ, Donnet-Hughes A. Soluble CD14 in human breast milk and its role in innate immune responses. *Acta Odontol Scand*. 2001;59(5):330–4.
27. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wüthrich B; EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56(9):813–24.
28. Урсова НИ. Микробиоценоз открытых биологических систем организма в процессе адаптации к окружающей среде. *Русский медицинский журнал*. 2004;12(16):957–9.
29. Conrad R, Phelps TJ, Zeikus JG. Gas metabolism evidence in support of the juxtaposition of hydrogen-producing and methanogenic bacteria in sewage sludge and lake sediments. *Appl Environ Microbiol*. 1985;50(3):595–601.
30. Ogra PL, Faden H, Welliver RC. Vaccination strategies for mucosal immune responses. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(2):430–45.
31. Uhlig HH, Mottet C, Powrie F. Homing of intestinal immune cells. *Novartis Found Symp*. 2004;263:179–88.
32. van Ginkel FW, Nguyen HH, McGhee JR. Vaccines for mucosal immunity to combat emerging infectious diseases. *Emerg Infect Dis*. 2000;6(2):123–32.
33. Campbell DJ, Kim CH, Butcher EC. Chemokines in the systemic organization of immunity. *Immunol Rev*. 2003;195:58–71.
34. Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy*. 2007;62(11):1223–36.
35. Shreiner A, Huffnagle GB, Noverr MC. The "Microflora Hypothesis" of allergic disease. *Adv Exp Med Biol*. 2008;635:113–34. doi: 10.1007/978-0-387-09550-9_10.
36. Timmerman HM, Koning CJ, Mulder L, Rombouts FM, Beynen AC. Monostrain, multistain and multispecies probiotics – a comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol*. 2004;96(3):219–33.
37. Beyer G, Hiemer-Bau M, Ziege S, Edlund C, Lode H, Nord CE. Impact of moxifloxacin versus clarithromycin on normal oropharyngeal microflora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19(7):548–50.
38. Mundy LM, Sahn DF, Gilmore M. Relationships between enterococcal virulence and antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(4):513–22.
39. Шендеров БА. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 3. Пробиотики и функциональное питание. М.: Грантъ; 2001. 286 с.
40. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33 Suppl 2:S17–25.
41. Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2 Suppl):399S–405S.
42. Бондаренко ВМ. Обоснование и тактика назначения в медицинской практике различных форм пробиотических препаратов. *Фарматека*. 2012;(13):89–99.
43. Gorbach SL. Probiotics and gastrointestinal health. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(1 Suppl):S2–4.
44. Rolfe RD. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr*. 2000;130(2S Suppl):396S–402S.
45. Mercenier A, Pavan S, Pot B. Probiotics as biotherapeutic agents: present knowledge and future prospects. *Curr Pharm Des*. 2003;9(2):175–91.
46. Joint FAO/WHO Working Group. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London Ontario, Canada. April 30 and May 1, 2002. 11 p. Available from: http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
47. Chapman TM, Plosker GL, Figgitt DP. VSL#3 probiotic mixture: a review of its use in chronic inflammatory bowel diseases. *Drugs*. 2006;66(10):1371–87.
48. Rachmilewitz D, Katakura K, Karmeli F, Hayashi T, Reinus C, Rudensky B, Akira S, Takeda K, Lee J, Takabayashi K, Raz E. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology*. 2004;126(2):520–8.
49. Bergonzelli GE, Blum S, Brussow H, Corthésy-Theulaz I. Probiotics as a treatment strategy for gastrointestinal diseases? *Digestion*. 2005;72(1):57–68.
50. Penner R, Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and nutraceuticals: non-medicinal treatments of gastrointestinal diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5(6):596–603.
51. Ghadimi D, Fölster-Holst R, de Vrese M, Winkler P, Heller KJ, Schrezenmeier J. Effects of probiotic bacteria and their genomic DNA on TH1/TH2-cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of healthy and allergic subjects. *Immunobiology*. 2008;213(8):677–92. doi: 10.1016/j.imbio.2008.02.001.
52. Постникова ЕА, Пикина АП, Кафарская ЛИ, Ефимов БА. Изучение качественного и количественного состава микрофлоры кишечника у клинически здоровых детей в раннем возрасте. *Журнал микробиологии*. 2004;(1):62–7.
53. Schell MA, Karmirantzou M, Snel B, Vilanova D, Berger B, Pessi G, Zwahlen MC, Desiere F, Bork P, Delley M, Pridmore RD, Arigoni F. The genome sequence of Bifidobacterium longum reflects its adaptation to the human gastrointestinal tract. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(22):14422–7.
54. Tannock GW. Molecular assessment of intestinal microflora. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2 Suppl):410S–414S.
55. Lu L, Walker WA. Pathologic and physiologic interactions of bacteria with the gastrointestinal epithelium. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(6):1124S–1130S.
56. Gill HS. Probiotics to enhance anti-infective defences in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17(5):755–73.
57. Lebeer S, Vanderleyden J, De Keersmaecker SC. Genes and molecules of lactobacilli supporting probiotic action. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2008;72(4):728–64. doi: 10.1128/MMBR.00017-08.
58. Perdígón G, Fuller R, Raya R. Lactic acid bacteria and their effect on the immune system. *Curr Issues Intest Microbiol*. 2001;2(1):27–42.
59. Лиходед ВГ, Бондаренко ВМ. Антиэндоксинный иммунитет в регуляции численности микрофлоры кишечника. М.: Медицина; 2007. 216 с.
60. 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):1368–75.
61. Isolauri E, Salminen S, Ouwehand AC. Microbial-gut interactions in health and disease. *Probiotics*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(2):299–313.
62. Isolauri E, Kirjavainen PV, Salminen S. Probiotics: a role in the treatment of intestinal infection and inflammation? *Gut*. 2002;50 Suppl 3:III54–9.
63. Walker WA, Goulet O, Morelli L, Antoine JM. Progress in the science of probiotics: From cellular microbiology and applied immunology to clinical nutrition. *Eur J Nutr*. 2006;45(Suppl 9):1–18.
64. Бондаренко ВМ. Молекулярно-клеточные механизмы терапевтического действия пробиотических препаратов. *Фарматека*. 2010;(2):26–32.
65. Sanders ME. Considerations for use of probiotic bacteria to modulate human health. *J Nutr*. 2000;130(2S Suppl):384S–390S.
66. Урсова НИ. Терапевтический потенциал современных пробиотиков. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(2):46–56.



References

- Dethlefsen L, Eckburg PB, Bik EM, Relman DA. Assembly of the human intestinal microbiota. *Trends Ecol Evol.* 2006;21(9):517–23.
- Galdeano CM, de Moreno de LeBlanc A, Vinde-rola G, Bonet ME, Perdigón G. Proposed model: mechanisms of immunomodulation induced by probiotic bacteria. *Clin Vaccine Immunol.* 2007;14(5):485–92.
- Shida K, Nanno M. Probiotics and immunology: separating the wheat from the chaff. *Trends Immunol.* 2008;29(11):565–73. doi: 10.1016/j.it.2008.07.011.
- Magalhaes JG, Tattoli I, Girardin SE. The intestinal epithelial barrier: how to distinguish between the microbial flora and pathogens. *Semin Immunol.* 2007;19(2):106–15.
- Cummings JH, Antoine JM, Azpiroz F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, Calder PC, Gibson GR, Guarner F, Isolauri E, Pannemans D, Shortt C, Tuijelaars S, Watzl B. PASSCLAIM – gut health and immunity. *Eur J Nutr.* 2004;43 Suppl 2:II118–II173.
- Schenk M, Mueller C. The mucosal immune system at the gastrointestinal barrier. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22(3):391–409. doi: 10.1016/j.bpg.2007.11.002.
- Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(4):331–41.
- Kelly D, Conway S, Aminov R. Commensal gut bacteria: mechanisms of immune modulation. *Trends Immunol.* 2005;26(6):326–33.
- Mayer L, Shao L. Therapeutic potential of oral tolerance. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(6):407–19.
- Hawrylowicz CM, O'Garra A. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(4):271–83.
- Man AL, Prieto-Garcia ME, Nicoletti C. Improving M cell mediated transport across mucosal barriers: do certain bacteria hold the keys? *Immunology.* 2004;113(1):15–22.
- Rescigno M, Borrow P. The host-pathogen interaction: new themes from dendritic cell biology. *Cell.* 2001;106(3):267–70.
- Brandtzaeg P. Development, regulation and function of secretory immunity. In: Delvin EE, Lentze MJ, editors. *Gastrointestinal Functions.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 91–114.
- Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, Francolini M, Rotta G, Bonasio R, Granucci F, Kraehenbuhl JP, Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol.* 2001;2(4):361–7.
- Kelsall BL, Biron CA, Sharma O, Kaye PM. Dendritic cells at the host-pathogen interface. *Nat Immunol.* 2002;3(8):699–702.
- Smith PD, Smythies LE, Mosteller-Barnum M, Sibley DA, Russell MW, Merger M, Sellers MT, Orenstein JM, Shimada T, Graham MF, Kubagawa H. Intestinal macrophages lack CD14 and CD89 and consequently are down-regulated for LPS- and IgA-mediated activities. *J Immunol.* 2001;167(5):2651–6.
- Sham HP, Yu EY, Gulen MF, Bhinder G, Stahl M, Chan JM, Brewster L, Morampudi V, Gibson DL, Hughes MR, McNagny KM, Li X, Vallance BA. SIGIRR, a negative regulator of TLR/IL-1R signalling promotes Microbiota dependent resistance to colonization by enteric bacterial pathogens. *PLoS Pathog.* 2013;9(8):e1003539. doi: 10.1371/journal.ppat.1003539.
- Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science.* 2001;291(5505):881–4.
- Cassis L, Aiello S, Noris M. Natural versus adaptive regulatory T cells. *Contrib Nephrol.* 2005;146:121–31.
- Halabi-Tawil M, Ruemmele FM, Fraitag S, Rieux-Laucat F, Neven B, Brousse N, De Prost Y, Fischer A, Goulet O, Bodemer C. Cutaneous manifestations of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. *Br J Dermatol.* 2009;160(3):645–51. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08835.x.
- Bellinghausen I, Klostermann B, Knop J, Saloga J. Human CD4+CD25+ T cells derived from the majority of atopic donors are able to suppress TH1 and TH2 cytokine production. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(4):862–8.
- Tanabe S, Kinuta Y, Saito Y. Bifidobacterium infantis suppresses proinflammatory interleukin-17 production in murine splenocytes and dextran sodium sulfate-induced intestinal inflammation. *Int J Mol Med.* 2008;22(2):181–5.
- O'Hara AM, O'Regan P, Fanning A, O'Mahony C, Macsharry J, Lyons A, Bienenstock J, O'Mahony L, Shanahan F. Functional modulation of human intestinal epithelial cell responses by Bifidobacterium infantis and Lactobacillus salivarius. *Immunology.* 2006;118(2):202–15.
- Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, Maisch S, Carr D, Gerlach F, Bufe A, Lauener RP, Schierl R, Renz H, Nowak D, von Mutius E; Allergy and Endotoxin Study Team. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med.* 2002;347(12):869–77.
- Lauener RP, Birchler T, Adamski J, Braun-Fahrlander C, Bufe A, Herz U, von Mutius E, Nowak D, Riedler J, Waser M, Sennhauser FH; ALEX study group. Expression of CD14 and Toll-like receptor 2 in farmers' and non-farmers' children. *Lancet.* 2002;360(9331):465–6.
- Vidal K, Labéta MO, Schiffrin EJ, Donnet-Hughes A. Soluble CD14 in human breast milk and its role in innate immune responses. *Acta Odontol Scand.* 2001;59(5):330–4.
- Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wüthrich B; EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001;56(9):813–24.
- Ursova NI. Mikrobiotsenoz otkrytykh biologicheskikh sistem organizma v protsesse adaptatsii k okruzhayushchey srede [The microbiocenosis of open biological body systems during adaptation to the environment]. *Russian Medical Journal.* 2004;12(16):957–9 (in Russian).
- Conrad R, Phelps TJ, Zeikus JG. Gas metabolism evidence in support of the juxtaposition of hydrogen-producing and methanogenic bacteria in sewage sludge and lake sediments. *Appl Environ Microbiol.* 1985;50(3):595–601.
- Ogra PL, Faden H, Welliver RC. Vaccination strategies for mucosal immune responses. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(2):430–45.
- Uhlig HH, Mottet C, Powrie F. Homing of intestinal immune cells. *Novartis Found Symp.* 2004;263:179–88.
- van Ginkel FW, Nguyen HH, McGhee JR. Vaccines for mucosal immunity to combat emerging infectious diseases. *Emerg Infect Dis.* 2000;6(2):123–32.
- Campbell DJ, Kim CH, Butcher EC. Chemokines in the systemic organization of immunity. *Immunol Rev.* 2003;195:58–71.
- Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy.* 2007;62(11):1223–36.
- Shreiner A, Huffnagle GB, Noverr MC. The "Microflora Hypothesis" of allergic disease. *Adv Exp Med Biol.* 2008;635:113–34. doi: 10.1007/978-0-387-09550-9_10.
- Timmerman HM, Koning CJ, Mulder L, Rombouts FM, Beynen AC. Monostrain, multistain and multispecies probiotics – a comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol.* 2004;96(3):219–33.
- Beyer G, Hiemer-Bau M, Ziege S, Edlund C, Lode H, Nord CE. Impact of moxifloxacin versus clarithromycin on normal oropharyngeal microflora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19(7):548–50.
- Mundy LM, Sahm DF, Gilmore M. Relationships between enterococcal virulence and antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(4):513–22.
- Shenderov BA. Meditsinskaya mikrobnaya ekologiya i funktsional'noe pitanie [Medical microbial ecology and functional nutrition]. Vol. 3. Probiotiki i funktsional'noe pitanie [Probiotics and functional nutrition]. Moscow: Grant; 2001. 286 p. (in Russian).
- Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious



- diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33 Suppl 2:S17–25.
41. Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(2 Suppl):399S–405S.
 42. Bondarenko VM. Obosnovanie i taktika nacheniya v meditsinskoy praktike razlichnykh form probioticheskikh preparatov [Substantiation and tactics of administration of different forms of probiotic preparations in medical practice]. *Pharmateca.* 2012;(13):89–99 (in Russian).
 43. Gorbach SL. Probiotics and gastrointestinal health. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(1 Suppl):S2–4.
 44. Rolfe RD. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr.* 2000;130(2S Suppl):396S–402S.
 45. Mercenier A, Pavan S, Pot B. Probiotics as biotherapeutic agents: present knowledge and future prospects. *Curr Pharm Des.* 2003;9(2):175–91.
 46. Joint FAO/WHO Working Group. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London Ontario, Canada. April 30 and May 1, 2002. 11 p. Available from: http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
 47. Chapman TM, Plosker GL, Figgitt DP. VSL#3 probiotic mixture: a review of its use in chronic inflammatory bowel diseases. *Drugs.* 2006;66(10):1371–87.
 48. Rachmilewitz D, Katakura K, Karmeli F, Hayashi T, Reinus C, Rudensky B, Akira S, Takeda K, Lee J, Takabayashi K, Raz E. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology.* 2004;126(2):520–8.
 49. Bergonzelli GE, Blum S, Brussow H, Corthésy-Theulaz I. Probiotics as a treatment strategy for gastrointestinal diseases? *Digestion.* 2005;72(1):57–68.
 50. Penner R, Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and nutraceuticals: non-medical treatments of gastrointestinal diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5(6):596–603.
 51. Ghadimi D, Fölster-Holst R, de Vrese M, Winkler P, Heller KJ, Schrezenmeier J. Effects of probiotic bacteria and their genomic DNA on TH1/TH2-cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of healthy and allergic subjects. *Immunobiology.* 2008;213(8):677–92. doi: 10.1016/j.imbio.2008.02.001.
 52. Postnikova EA, Pikina AP, Kafarskaya LI, Efimov BA. Izuchenie kachestvennogo i kolichestvennogo sostava mikroflory kishchnika u klinicheski zdorovykh detey v rannem vozraste [Study of the qualitative and quantitative composition of intestinal microflora in clinically healthy young children]. *Zhurnal mikrobiologii.* 2004;(1):62–7 (in Russian).
 53. Schell MA, Karmirantzou M, Snel B, Vilanova D, Berger B, Pessi G, Zwahlen MC, Desiere F, Bork P, Delley M, Pridmore RD, Arigoni F. The genome sequence of *Bifidobacterium longum* reflects its adaptation to the human gastrointestinal tract. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(22):14422–7.
 54. Tannock GW. Molecular assessment of intestinal microflora. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(2 Suppl):410S–414S.
 55. Lu L, Walker WA. Pathologic and physiologic interactions of bacteria with the gastrointestinal epithelium. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(6):1124S–1130S.
 56. Gill HS. Probiotics to enhance anti-infective defenses in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003;17(5):755–73.
 57. Lebeer S, Vanderleyden J, De Keersmaecker SC. Genes and molecules of lactobacilli supporting probiotic action. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2008;72(4):728–64. doi: 10.1128/MMBR.00017-08.
 58. Perdigon G, Fuller R, Raya R. Lactic acid bacteria and their effect on the immune system. *Curr Issues Intest Microbiol.* 2001;2(1):27–42.
 59. Likhoded VG, Bondarenko VM. Antiendotoksinovyy immunitet v regulyatsii chislennosti mikroflory kishchnika [Anti-endotoxin immunity in the regulation of intestinal microflora counts]. Moscow: Meditsina; 2007. 216 p. (in Russian).
 60. 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):1368–75.
 61. Isolauri E, Salminen S, Ouwehand AC. Microbial-gut interactions in health and disease. *Probiotics. Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18(2):299–313.
 62. Isolauri E, Kirjavainen PV, Salminen S. Probiotics: a role in the treatment of intestinal infection and inflammation? *Gut.* 2002;50 Suppl 3:III54–9.
 63. Walker WA, Goulet O, Morelli L, Antoine JM. Progress in the science of probiotics: From cellular microbiology and applied immunology to clinical nutrition. *Eur J Nutr.* 2006;45(Suppl 9):1–18.
 64. Bondarenko V. Molekulyarno-kletochnye mekhanizmy terapevticheskogo deystviya probioticheskikh preparatov [Molecular cellular mechanisms of therapeutic action of probiotic drugs]. *Pharmateca.* 2010;(2):26–32 (in Russian).
 65. Sanders ME. Considerations for use of probiotic bacteria to modulate human health. *J Nutr.* 2000;130(2S Suppl):384S–390S.
 66. Ursova NI. Terapevticheskiy potentsial sovremennykh probiotikov [Therapeutic potential of modern probiotics]. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2013;10(2):46–56 (in Russian).

Immunological function of intestinal microflora, its abnormalities and possibilities of correction

Ursova N.I.

The review presents current data indicating that normal microflora plays an important role in the development of intestinal immune system. Intestinal microorganisms stimulate maturation of intestinal lymphoid tissue, synthesis of secretory immunoglobulin A, activate phagocytosis, stimulate the cytokine and interferon system. Of interest is the discussion of tolerance phenomenon which is highly significant for formation of a stable

micro-biocenosis. Probiotics are increasingly used for controlled formation or restoration of abnormal micro-biocenosis. Confirmation of the useful properties of every strain of a probiotic culture in controlled clinical trials is recognized as one of the key requirements to probiotics.

Key words: lymphoid tissue, dendrite cell, macrophage, type of immune reactions, immunoglobulin, normal microflora, dysbacteriosis, probiotics.

Ursova Nataliya Igorevna – MD, PhD, Professor, Head of Department of Pediatrics; Head of Chair of Pediatrics, Postgraduate Training Faculty¹; Chief Pediatrician of the Ministry of Health of the Moscow Region
 ✉ 1/2–5 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 25 98.
 E-mail: ursovan@mail.ru

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation