

Микробиота кишечника как ключевой фактор формирования иммунитета и толерантности. Возможности пробиотиков

Е.А. Корниенко, ORCID: 0000-0003-2743-1460, e-mail: elenkornienk@yandex.ru

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 192100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

Введение. Микробиом кишечника является неотъемлемой частью здоровья его хозяина и выполняет несколько важнейших функций: метаболическую, координирующую, защитную, эпигенетическую, которые тесно взаимосвязаны. В условиях дисбиоза нарушение этих функций способствует формированию патологии.

Иммунная система кишечника находится в постоянном взаимодействии с микробиотой. Она представлена всеми иммунными клетками: Т- и В-лимфоцитами, Т-регуляторными (Tr), дендритными клетками, макрофагами. Микропрезентация антигенов происходит через М-клетки, расположенные между эпителиоцитами. На мембране эпителия представлены Toll-подобные рецепторы, распознающие паттерны микробных клеток. Дендритные клетки осуществляют презентацию этих антигенов Т-клеткам и направляют дальнейший адаптивный иммунный ответ.

Иммунная система созревает в результате заселения кишечника микробиотой, что подтверждено экспериментально на животных-гнотобионтах. В физиологических условиях она обеспечивает толерантность к собственной микробиоте посредством Tr-клеток. При дисбиозе толерогенное действие уменьшается, в результате развивается воспаление.

Состояние кишечного барьера. Кишечный барьер поддерживается микробиотой, которая стимулирует синтез муцина и клаудина. При дисбиозе усиливается проницаемость, а иммунная система подвергается атаке микробов и их метаболитов, что способствует воспалению.

Дисбиоз предрасполагает к развитию воспалительных заболеваний кишечника, колоректального рака, метаболического синдрома и ожирения, пищевой аллергии. Микробиота при этих заболеваниях теряет свое разнообразие и богатство и оказывает преимущественно провоспалительное действие.

Влияние пробиотиков на иммунную систему. Пробиотики за счет адгезии в слизистый слой усиливают барьерные функции, взаимодействуют с иммунной системой, влияют на дендритные клетки, способствуя образованию Tr и препятствуя активации ядерного фактора воспаления NF-κB. Метаболиты комменсалов, в частности бутират, усиливают привлечение в толстую кишку Tr-клеток, оказывая толерогенное действие.

Показания к назначению пробиотиков. *Enterococcus faecium* и *Bifidobacterium longum* доказали действие, аналогичное нормальной кишечной микробиоте, и свою эффективность в лечении дисбиоза у детей и взрослых.

Ключевые слова: микробиота, иммунитет, толерантность, пробиотики, *Enterococcus faecium*, *Bifidobacterium longum*

Для цитирования: Корниенко Е.А. Микробиота кишечника как ключевой фактор формирования иммунитета и толерантности. Возможности пробиотиков. *Медицинский совет*. 2020;(10):92–100. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-92-100.

Конфликт интересов: Статья публикуется при поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации», что не повлияло на результаты исследования.

Intestinal microbiota as a key factor in the formation of immunity and tolerance. Probiotics capabilities

Elena A. Kornienko, ORCID: 0000-0003-2743-1460, e-mail: elenkornienk@yandex.ru

St Petersburg State Pediatric University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract

Introduction. The intestinal microbiome is an integral part of the health of its owner and performs several important functions: metabolic, coordinating, protective, epigenetic, which are closely interactive. In conditions of dysbiosis, disturbances of these functions contributes to different disorders.

The intestinal immune system closely interacts with the microbiota. It is represented by all cells: T- and B-lymphocytes, T-regulatory, dendritic cells, macrophages. Micropresentation of antigens occurs through M-cells located between enterocytes. Toll-like receptors that recognize bacterial patterns are presented on the epithelial membrane. Dendritic cells present these antigens to T-cells and direct a further adaptive immune response.

The immune system matures as a result of colonization of the intestine with microbiota, which is confirmed experimentally in gnotobiotic animals. Under physiological conditions, the immune system provides tolerance to its own microbiota through Tr-cells. Tolerogenic effects decrease in dysbiotic conditions, as a result, inflammation develops.

The state of the intestinal barrier. The intestinal barrier is maintained by microbiota, which stimulates the synthesis of mucin and claudine. In dysbiosis, permeability increases, and the immune system is attacked by microbes and their metabolites, which contributes to inflammation.

Dysbiosis predisposes to the development of inflammatory bowel diseases, colorectal cancer, metabolic syndrome and obesity, food allergies. In these diseases, the microbiota loses its diversity and richness and has a predominantly pro-inflammatory effect.

The effect of probiotics on the immune system. Probiotics, due to adhesion to the mucous layer, enhance barrier functions, interact with the immune system, affect dendritic cells, promoting the formation of Tr and inhibiting the activation of NF- κ B. Commensal metabolites (butyrate) increase the involvement of Tr cells in the colon, exerting a tolerogenic effect.

Indications for the appointment of probiotics. *Enterococcus faecium* and *Bifidobacterium longum* have proven their activities similar to normal microbiota, and effectiveness in treatment of dysbiosis in children and adults.

Keywords: microbiota, immunity, tolerance, probiotics, *Enterococcus faecium*, *Bifidobacterium longum*

For citation: Kornienko E.A. Intestinal microbiota as a key factor in the formation of immunity and tolerance. Probiotics capabilities. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(10):92–100. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-92-100.

Conflict of interest: The article is published with the support of Pfizer Innovations LLC, the support did not affect the research results.

ВВЕДЕНИЕ

Организм человека содержит до 100 трлн микроорганизмов, что примерно в 10 раз превышает общее количество его собственных клеток. Микробиота разных отделов человеческого тела сейчас активно изучается, но самый большой микробный резервуар организма – это кишечник. Взаимосвязи, возникающие в этой экосистеме, влияют на развитие и здоровье человека.

Микробиом кишечника выполняет несколько важнейших функций:

1. **Метаболическую:** он обеспечивает организм хозяина необходимыми питательными веществами и биоактивными метаболитами, которые могут продуцироваться непосредственно микробами или быть результатом взаимодействия с организмом хозяина или окружающей среды.
2. **Защитную:** он предотвращает колонизацию патогенов, конкурируя с ними или выделяя антимикробные белки, что обеспечивает т.н. колонизационную резистентность. Он поддерживает целостность барьера слизистой оболочки и является важным компонентом в созревании и координации функционирования иммунной системы в кишечнике.
3. **Координирующую:** он обеспечивает двунаправленное взаимодействие оси «мозг – кишка – микробиом», в которых кишечные микробы путем синтеза нейротрансмиттеров, гормонов и других активных субстанций взаимодействуют с ЦНС.
4. **Эпигенетическую:** он влияет на экспрессию генов, за счет продуцируемых метаболитов осуществляет процессы метилирования ДНК, модификации гистонов и может способствовать образованию микро-РНК, блокирующих передачу генетического сигнала к синтезу белка определенного строения.

В состоянии зубиоза (нормального стабильного биоценоза) эти функции кишечной микробиоты обеспечивают здоровье хозяина, но при дисбиозе нарушения этих функций становятся ведущими механизмами развития болезни.

Иммунная система слизистых оболочек является частью общей иммунной системы организма и в то же время отличается определенной автономностью.

Поскольку поверхность соприкосновения с внешней средой в ЖКТ огромна (около 300 м²) и подвержена постоянному воздействию антигенов, в роли которых выступают компоненты питания, вирусы, бактерии и паразиты, иммунная система кишечника должна осуществлять постоянный контроль. Иммунная система кишечника носит название GALT (gut associated lymphoid tissue) – системы [1].

Структурные элементы GALT-системы осуществляют все виды иммунного ответа, в том числе *адаптивный*, сущность которого во взаимодействии между антиген-презентирующими клетками (АПК) и Т-лимфоцитами, что контролируется клетками иммунологической памяти [1, 2].

Иммунокомпетентные клетки, обладающие различной функциональной активностью, располагаются в толще слизистой оболочки или диффузно, или в виде скоплений – солитарных лимфоидных фолликулов. В Пейеровых бляшках они объединены в крупные кластеры. Иммунологически в лимфоидной ткани кишечника выделяют индуктивную и эффекторную зоны. В индуктивной зоне находятся Пейеровы бляшки и солитарные фолликулы. Здесь осуществляется презентация антигена, его распознавание и формирование антиген-специфических клонов лимфоидных клеток. Для эффекторной зоны характерны синтез иммуноглобулинов плазматическими клетками, проявление клеточной цитотоксичности Т-киллерами, продукция цитокинов Т-лимфоцитами, макрофагами и НК-клетками (естественными киллерами) [2].

Защитный слизистый барьер включает не только иммунные, но и неиммунные компоненты: непрерывный слой цилиндрического эпителия с тесным соприкосновением клеток друг с другом, покрывающий эпителий гликокаликс, ферменты мембранного пищеварения, а также связанную с поверхностью эпителия мембранную микробиоту. Последняя посредством гликоконъюгированных рецепторов соединяется с поверхностными структурами эпителия, усиливая выработку слизи и уплотняя цитоскелет эпителиоцитов.

Toll-подобные рецепторы (TLR) относятся к элементам врожденной иммунной защиты кишечного эпителия, распознающим «своих» от «чужих». Они представляют

собой трансмембранные молекулы, связывающие экстра- и интрацеллюлярные структуры. Идентифицировано 11 типов TLR. Они способны распознавать определенные паттерны молекул антигенов кишечных бактерий и связывать их. Так, TLR-4 является главным сигнальным рецептором для липополисахаридов (ЛПС) Грам(-) бактерий, термических шоковых протеинов и фибронектина; TLR-1,2,6 — липопротеинов и пептидогликанов Грам(+) бактерий, липотейхоевых кислот; TLR-3,7,9 — вирусной РНК. Эти TLR находятся на апикальной мембране кишечного эпителия и связывают антигены на поверхности эпителия. При этом внутренняя часть TLR может служить рецептором для цитокинов, например IL-1, IL-4 и др. TLR-5 находится на базолатеральной мембране эпителиальной клетки и распознает флагеллины энтероинвазивных бактерий, которые уже проникли внутрь эпителия. Активация TLR вызывают протеолиз ингибитора (I κ B) фактора транскрипции NF κ B, который перемещается в ядро и запускает гены-мишени, кодирующие синтез провоспалительных цитокинов. Обязательная микробиота, например бифидобактерии, не вызывает фосфорилирования I κ B и, таким образом, не стимулирует воспалительный ответ [1].

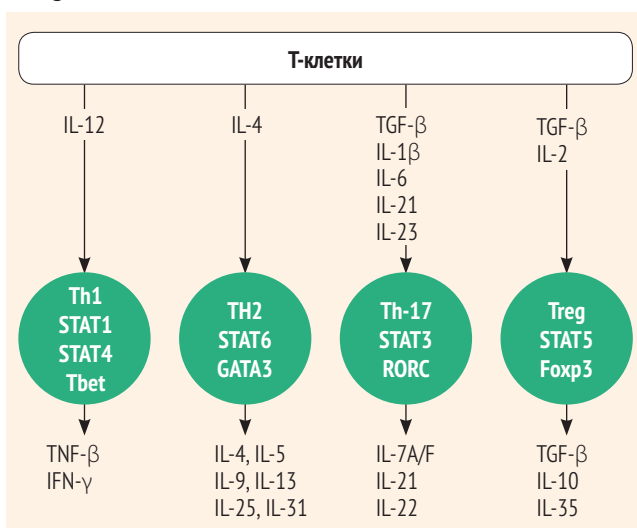
Кишечный эпителий не только выполняет барьерную функцию, но и обеспечивает поступление в организм питательных веществ, витаминов, микроэлементов, солей и воды. Слизистый барьер не представляет собой абсолютно непреодолимого препятствия, он является высокоселективным фильтром, обеспечивающим контролируемый физиологический транспорт частиц через «эпителиальные отверстия», тем самым может осуществляться персорбция частиц размером до 150 нм. Частицы скапливаются в субэпителиальных макрофагах Пейеровых бляшек и оттуда попадают в мезентериальные лимфоузлы. Вторым механизмом поступления антигенов из просвета кишки является их транспортировка через *М-клетки*, которые расположены среди эпителиальных клеток над Пейеровыми бляшками. Они не выполняют пищеварительных функций, не имеют микроворсинок, но имеют микроскладочки (M-microfolds) [3]. Путем эндоцитоза они транспортируют макромолекулы через клетку, в процессе транспортировки происходит обнажение антигенных структур вещества, на базолатеральной мембране происходит стимуляция дендритных клеток, и в верхней части Пейеровой бляшки антиген презентруется Т-лимфоцитам [4]. Антигены, презентруемые Т-хелперам и макрофагам, распознаются, и в случае наличия на поверхности клеток соответствующих антигену рецепторов ThO-клетки трансформируются под влиянием дендритных клеток в Th1, Th2, Th17 или T γ -клетки (*pus.*). Трансформация в Th1 сопровождается выработкой так называемых провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-8, IL-12, TNF- α , IFN- γ , активацией фагоцитоза, миграцией нейтрофилов, усилением окислительных реакций, синтезом IgM — все эти реакции направлены на элиминацию антигена. Дифференцировка в Th17 приводит к синтезу провоспалительных цитокинов IL-17, IL-12 и IL-23. Дифференцировка в Th2 способствует выработке противовоспалительных цитокинов: IL-4, IL-5,

IL-13, что обычно сопровождается хронической фазой воспаления с выработкой IgG, а также способствует образованию IgE с развитием атопии.

В-лимфоциты в процессе ответа GALT-системы трансформируются в плазматические клетки и выходят из кишечника в мезентериальные лимфоузлы, а оттуда через грудной лимфатический проток — в кровь. С кровью они разносятся в слизистые оболочки различных органов: ротовой полости, бронхов, мочеполовых путей, а также в молочные железы. 80% лимфоцитов возвращается обратно в кишечник, этот процесс носит название *homing*.

У взрослых в желудочно-кишечном тракте обнаруживаются *иммуноглобулины* всех классов. В тощей кишке на 1 мм³ ткани приходится 350 000 клеток, секретирующих IgA, 50 000 — секретирующих IgM, 15 000 — IgG, 3000 — IgD, соотношение клеток, продуцирующих Ig A, M и G, составляет 20:3:1. Стенка кишечника способна синтезировать до 3 г иммуноглобулинов в день, причем корреляции между содержанием их в плазме и кишечном соке не существует. В норме преобладающим среди классов иммуноглобулинов в кишечнике является *секреторный IgA* (SIgA). Он играет основную роль в специфической гуморальной защите слизистой оболочки, как ковром покрывая последнюю и препятствуя присоединению микробов к эпителию, нейтрализуя вирусы, задерживая проникновение в кровь растворимых антигенов. Интересно, что М-клетки захватывают преимущественно антигены в комплексе с IgA с последующей стимуляцией продукции SIgA. SIgA, который синтезируется в форме димера, хорошо приспособлен к функционированию в кишечнике — он резистентен к воздействию протеолитических ферментов. В отличие от IgG, основного системного иммуноглобулина, SIgA не является спутником воспаления. Он связывает антигены на поверхности слизистой оболочки, препятствуя проникновению их внутрь организма и тем самым предотвращая развитие воспаления [4].

● **Рисунок.** Дифференцировка Т-клеток
● **Figure.** Differentiation of T-cells



Главной функцией GALT-системы является распознавание и устранение «чужих» антигенов или формирование иммунологической толерантности к «своим». Формирование иммунологической толерантности является важнейшим условием существования ЖКТ как барьера на границе внешней и внутренней среды. Поскольку и пища, и нормальная кишечная микробиота являются антигенами, они не должны восприниматься организмом как нечто враждебное и отторгаться им, они не должны вызывать развития воспалительного ответа [5]. Иммунологическая толерантность к пище и облигатной кишечной микрофлоре обеспечивается Тг-клетками через супрессию Th1, Th2 и Th17 с участием IL-10 и стимуляцию Th3 с продукцией TGF- β при условии поступления низких концентраций антигена. Высокие дозы антигена вызывают клональную анергию, при этом Т-лимфоциты становятся не способными реагировать на стимуляцию и секретировать IL-2 или пролиферировать. Возможно, формирование оральной толерантности к одному антигену способствует подавлению иммунного ответа и к другим. TGF- β способствует переключению синтеза иммуноглобулинов с IgM на IgA. Иммунологическая толерантность обеспечивается также синтезом Toll-ингибирующего белка (Tollip) и связанным с ним снижением экспрессии TLR-2.

Эффективность работы GALT-системы зависит от заселения кишечника облигатной микробиотой. Для осуществления взаимодействия между ними М-клетки слизистой оболочки кишечника перманентно транспортируют микробные антигены и презентуют их лимфоцитам, индуцируя их трансформацию в плазматические и homing. С помощью этого механизма осуществляется контролируемое противостояние чужеродному для организма антигенному материалу и собственной микробиоте и сосуществование с ней. Наглядным примером огромного значения, которое имеет кишечная микробиота, служат результаты исследований на животных, выращенных в стерильных условиях, – гнотобионтах. В отсутствие микробов у млекопитающих отмечено низкое количество Пейеровых бляшек и в 10 раз меньшее содержание В-лимфоцитов, продуцирующих IgA. Количество гранулоцитов у таких животных было снижено, а имеющиеся гранулоциты были не способны к фагоцитозу, лимфоидные структуры организма оставались рудиментарными. После имплантации стерильным животным представителей нормальной кишечной микробиоты (лактобацилл, бифидобактерий) у них происходило развитие иммунных структур GALT. То есть иммунная система кишечника созревает в результате взаимодействия с кишечной микробиотой, длительной стимуляции ею и адаптации к соответствующим условиям. Эта экспериментальная модель отражает нормальные онтогенетические процессы параллельного становления биоценоза и иммунной системы кишечника [6]. Новорожденный ребенок проходит через сходный процесс.

Первоначальное заселение ЖКТ новорожденного внешней, преимущественно аэробной микробиотой сопровождается воспалительной реакцией со стороны иммунной системы кишечника, что проявляется изменением частоты и характера стула, повышением уровня

фекального кальпротектина. Последующий этап становления и доминирования в кишечнике ребенка бифидобактерий младенческих штаммов принципиально важен для формирования дальнейшей направленности иммунного ответа. В отличие от доминирующих в первые дни протеобактерий, как было показано в опытах *in vitro*, бифидобактерии не способны вызывать воспалительный ответ, в частности активировать ядерный фактор NF- κ B [7]. В культуре клеток они усиливали продукцию IL-10, но не провоспалительных цитокинов (IL-12), что свидетельствует о переключении направленности адаптивного иммунного ответа под их воздействием на формирование иммунологической толерантности. Под их влиянием дифференцировка Th0 происходит преимущественно в сторону Тг-клеток, а все другие направления адаптивного иммунного ответа – Th1, Th2 и Th17 – подавляются. Своевременное переключение на толерогенный ответ снижает риск развития у ребенка в дальнейшем как аллергических, так и аутоиммунных заболеваний. Напротив, вялое, медленное становление анаэробного микробиома и недостаточная колонизация анаэробами – бифидобактериями, бактероидами в первые месяцы жизни становятся предпосылками для возникновения в будущем таких «болезней цивилизации», как пищевая аллергия, бронхиальная астма, ожирение, болезнь Крона, целиакия и др.

Не только сами микробы, но и некоторые микробные метаболиты, такие как КЦЖК и производные триптофана, играют существенную роль в качестве сигнальных молекул для иммунной системы. К примеру, было показано, что *B.fragilis* способствует клеточному и физическому созреванию развивающейся иммунной системы. Как известно, этот вид одним из первых колонизирует кишечник ребенка [8] и играет важную роль в развитии иммунной системы. Среди представителей доминирующего типа у взрослых – *Firmicutes*, бактерии *Faecalibacterium prausnitzii* продуцируют белок 15кДа, который обладает противовоспалительными свойствами, снижает активацию NF- κ B и предотвращает развитие колита у экспериментальных животных [9]. Клетки Панета (специализированные клетки крипты кишечного эпителия) при попадании микробов в крипту через активацию MyD88-зависимого Toll-like-рецептора активируют выработку нескольких антимикробных белков, которые необходимы для контроля бактериальной транслокации через кишечный барьер [10]. Было показано, что колонизация жгутиковыми бактериями индуцирует созревание Т-клеток у мышей-гнотобионтов; предполагается, что именно эти микробы могут играть роль в постнатальном переключении с Th2- на Th1-ответ иммунной системы кишечника [11]. Эти исследования дают представление о том, как комменсалы модулируют иммунитет хозяина.

СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА

Важная роль кишечной микробиоты состоит также в усилении кишечного барьера. Кишечный барьер включает слой защитной слизи, а также непрерывный ряд

кишечного эпителия, клетки которого плотно прилегают друг к другу, препятствуя попаданию как микробов, так и крупных молекул, что обеспечивается работой белков межклеточных соединений: окклюдина, зонулина, клаудинов. Бокаловидные клетки кишечника – это специализированные клетки, которые секретируют слизь, состоящую в основном из О-гликозилированных белков, называемых муцинами, что приводит к образованию слоя слизи, на состав и плотность которого влияет комменсальная микробиота [12]. Было показано, что безмикробные мыши имеют истонченный слизистый слой в толстой кишке, который можно восстановить до уровня, наблюдаемого у обычных мышей, после воздействия бактериальных метаболитов [13]. Олигосахариды грудного молока (ОГМ) имеют строение, сходное с муцином, могут встраиваться в слой слизи и распознаваться комменсальными анаэробами, способными их переваривать, – бифидобактериями и бактероидами. В то же время ОГМ препятствуют адгезии и попаданию в слизистый слой других микробов, не способных прикрепляться к ОГМ. Так регулируется формирование биопленки и создается избранное экологическое сообщество симбиотных микробов, определяющее дальнейшее формирование индивидуально-микробиома и его функций. Некоторые комменсалы модулируют экспрессию генов муцина и паттерны гликозилирования. Это может быть достигнуто за счет действия КЦЖК, которые увеличивают экспрессию связанных с муцином генов [14]. Кроме того, бутират обеспечивает энергией клетки кишечного эпителия, а также участвует в усилении кишечного барьера путем активации белка клаудина-1 [15]. Истончение слизистого барьера может происходить в условиях недостаточного поступления пищевых волокон, так как некоторые представители микробиома в их отсутствие начинают питаться компонентами слизи, в результате слизистый слой теряет свою плотность и становится более проницаемым. Это способствует проникновению бактерий к эпителию, взаимодействию их с поверхностными и внутриклеточными распознающими рецепторами и активации воспалительного ответа иммунной системы. Антибиотики оказывают негативное влияние на слизистый барьер, поскольку уменьшают плотность бактериальной биопленки и делают ее проницаемой. Это может усиливать вероятность проникновения патогенных бактерий и пищевых аллергенов. Изменение состава мембранной микробиоты сопровождается нарушением работы белков межклеточных соединений с повышением межклеточной проницаемости. Этот механизм называют синдромом «дырявой кишки» (leaky gut) [16], он имеет важное значение в развитии воспалительных, аллергических и иммунопатологических заболеваний и нарушается при целом ряде внекишечных метаболических, эндокринных, неврологических, кожных и других болезней.

Изменение состава кишечной микробиоты (дисбиоз) предрасполагает к развитию различных заболеваний ЖКТ.

У всех пациентов с *воспалительными заболеваниями кишечника* (ВЗК) – болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК) – выявлен дисбиоз. Характерной чертой этого дисбиоза является снижение микробного разнообразия [17] и изменение состава с увеличением провоспалительных и снижением толерогенных микробов. Например, у пациентов с БК снижены уровни *Faecalibacterium prausnitzii* и *Roseburia*, увеличены *Ruminococcus* и *Enterobacteriaceae*, в том числе адгезивно-инвазивной *E. coli* [18]. У грызунов было показано, что чрезмерное количество молочного жира [19] и омега-6 ПНЖК усугубляет риск развития ВЗК [20].

Приверженность к западной диете, как было показано, увеличивает частоту развития *колоректального рака*, этому соответствует измененный фекальный микробиом, в частности повышение некоторых видов бактерий, таких как *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus*, *Escherichia/Shigella*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Roseburia*, и снижение численности продуцирующих бутират *Lachnospiraceae* [21]. Все больше данных подтверждает обратную зависимость между потреблением клетчатки, фруктов и овощей и риском развития колоректального рака. Долгосрочное потребление клетчатки способствует улучшению барьерной функции кишечника и может снизить риск развития рака, стимулируя кишечную микробиоту, продуцирующую КЦЖК [22].

Диета и кишечная микробиота являются двумя важными компонентами, участвующими в патогенезе *синдрома раздраженного кишечника* (СРК). Плохо усваиваемые ПВ вызывают продолжительную выработку газов – водорода и метана в кишечнике пациентов с СРК, что коррелирует с выраженностью симптомов заболевания [23]. У пациентов с СРК обнаружено увеличение *Firmicutes*, *Lactobacillus*, *Veillonella*, *Prevotella* и спорообразующих бактерий, снижение *Bacteroidetes*, *Bifidobacteria* и *Verrucomicrobium* [24]. Увеличение *E. coli* и уменьшение количества *Bifidobacteria* и бактерий, участвующих в превращении желчных кислот, сопровождается увеличением количества желчных кислот в кале, которые усугубляют симптомы заболевания.

Кишечный дисбиоз также связан с *метаболическими заболеваниями*, такими как ожирение, сахарный диабет, атеросклероз и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [25]. Патогенетически эти метаболические заболевания сопряжены с хроническим воспалением, вызванным липополисахаридами – основными компонентами внешней мембраны Грам(-) бактерий. Другие причинные факторы, обусловленные измененной кишечной микробиотой, включают: нарушение кишечного барьера, сниженную продукцию КЦЖК и увеличение других метаболитов, а также нарушения в метаболических путях, участвующих в питании или сборе энергии. Современные исследования демонстрируют, что кишечные микробы имеют решающее значение для общего поступления энергии, влияющей на ожирение [26]. Диеты с ограничением жиров и углеводов приводят к увеличению количества *Bacteroides* и уменьшению содержания *Firmicutes*. У детей с ожирением выявлено

увеличение в кишечнике *Enterobacteriae*, а также снижение соотношения *Bacteroides* / *Firmicutes*, которые отрицательно коррелируют с индексом массы тела. Кроме того, у детей, страдающих ожирением, наблюдается увеличение КЦЖК и более полное использование пищевых субстратов, что означает, что микробы способны увеличивать образование энергии [27]. При сахарном диабете 2-го типа микробиота кишечника характеризуется увеличением условно-патогенных видов и меньшим количеством бактерий, участвующих в производстве бутирата. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) связана с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) и повышением некоторых микробных метаболитов: ацетальдегида, триметиламина, N-оксида триметиламина, а также повышением уровня провоспалительных цитокинов (ФНО-α). Учитывая, что кишка и печень связаны прямо через портальную вену, это делает печень более уязвимой для микробной транслокации, поступления бактериальных продуктов, эндотоксинов или секретируемых микробами кишечника провоспалительных цитокинов. Тяжесть НАЖБП связана с хроническим воздействием эндотоксинов Грам(-) кишечных бактерий [28]. СИБР коррелирует с повышенной проницаемостью кишечного барьера и стеатозом печени у пациентов с ожирением.

У детей, страдающих пищевой аллергией, выявлены изменения в составе кишечной микробиоты по сравнению со здоровыми детьми. Так, Bjorksten с соавт. обнаружили более высокий уровень *Staph. aureus* и более низкий уровень *Bacteroides* и *Bifidobacteriae* у детей-аллергиков в возрасте 2 лет [29]. У детей с атопией в возрасте 18 месяцев было увеличено количество кластридий IV и IVa кластеров, в то время как у здоровых детей того же возраста количество *Bacteroidetes* было в 3 раза выше по сравнению с детьми с атопией [30]. Проспективные исследования показали, что изменения кишечной микробиоты формируются раньше, чем появляются клинические симптомы аллергии. Поскольку именно бифидобактерии оказывают наиболее значимое воздействие на формирование иммунного ответа в раннем возрасте, их более низкий уровень и медленное становление могут быть определяющими в формировании пищевой аллергии у ребенка. У аллергиков снижено общее количество бифидобактерий и изменен их состав с увеличением количества собственной взрослой *B. adolescentis* [31]. Рост пищевой аллергии в промышленных странах связывают с нарушением нормального процесса становления кишечной микробиоты в ранний период постнатального развития с соответствующей утратой иммунологической толерантности. Согласно доминирующей ранее «гигиенической гипотезе», недостаточное взаимодействие с внешними антигенами в раннем возрасте повышает риск аллергических заболеваний за счет преимущественно Th2-направленного сдвига адаптивного иммунного ответа [32]. Однако в свете современных представлений именно нарушение становления кишечной микробиоты позволяет сохранять эту иммунную направленность. Поэтому в последние годы стала более

популярной «гипотеза старых друзей», которая утверждает, что присутствие нормальных бактерий, прежде всего бифидобактерий, в кишечнике крайне важно для созревания дендритных клеток, которые направляют иммунный ответ и стимулируют образование T-регуляторных клеток T_r с продукцией соответствующих цитокинов (TGF-β, IL-10), то есть обеспечивают толерогенную направленность адаптивного иммунитета. Этот механизм подавляет воспалительный ответ к собственным кишечным микробным антигенам, расширяя впоследствии формирование иммунологической толерантности к пищевым и аутоантигенам.

ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИКОВ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Адгезия пробиотиков и присутствие их в составе биопленки в покрывающем поверхность эпителия слое слизи обеспечивает их взаимодействие с иммунной системой кишечника. Они оказывают влияние на врожденный и адаптивный иммунный ответ на уровне эпителия, дендритных клеток, моноцитов/макрофагов, T- и B-лимфоцитов, NK-клеток. При взаимодействии с TLR микробная ДНК патогенов и комменсалов воспринимается рецепторами по-разному. Олигонуклеотиды, в которых содержатся неметилированные динуклеотиды, что свойственно патогенной и условно-патогенной микробиоте, улавливаются TLR с последующей стимуляцией воспалительного ответа. Эукариотическая ДНК, свойственная облигатным микробам, воспринимается TLR-9 и в присутствии MyD88 не активирует воспалительный ответ, в частности секрецию IL-8 [33]. Пробиотические бактерии могут также препятствовать активации NF-κB, блокируя деградацию его ингибитора IκB [34, 35].

Пробиотики препятствуют апоптозу клеток путем активации антиапоптотической Akt-протеин-киназы и улучшают тем самым состояние кишечного эпителия, как было показано в эксперименте с назначением LGG при цитокин-индуцированном апоптозе [34].

Пробиотические микробы распознаются дендритными клетками, которые регулируют адаптивный T-клеточный иммунный ответ [36]. Под влиянием этих сигналов при встрече с неизвестным микробом может происходить переключению дифференцировки Th0-лимфоцитов на Th1-путь и стимуляция выработки провоспалительных цитокинов. Это мобилизует противoinфекционную защиту и может способствовать уравниванию Th1/Th2 ответа. Но дендритные клетки кишечника отвечают также за формирование иммунологической толерантности к собственной кишечной микробиоте и пищевым антигенам: толерогенное действие бифидобактерий младенческих штаммов было продемонстрировано как в экспериментах *in vitro* на культуре кишечного эпителия, так и в клинических исследованиях [37]. Более того, метаболиты комменсалов – КЦЖК (ацетат, бутират) способствуют усилению образования и привлечению в толстую кишку T_r-клеток, усиливая толерогенное действие.

Очевидно, что разные штаммы пробиотиков способны по-разному восприниматься иммунной системой, более того, восприятие каждого из них может быть индивидуально, поскольку зависит от состояния иммунной системы и собственной микробиоты хозяина. Большинство клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что только определенные пробиотические штаммы лактобацилл (*L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. casei*, но не *L. plantarum*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*) и младенческие штаммы бифидобактерий (*B. lactis* Bb12, *B. longum*, но не *B. adolescentis*) оказывают стимулирующее воздействие на дендритные клетки кишечника, отвечающие за образование Тг-клеток и выработку IL-10, то есть способствуют формированию иммунологической толерантности. Эта селективность объясняется способностью некоторых пробиотических штаммов связывать внутриклеточные молекулы адгезии 3-grabbing non-integrin (DC-SIGN), что облегчает индукцию дендритными клетками образования Тг-клеток [38]. Изменение регулируемого дендритными клетками баланса адаптивного иммунитета под влиянием пробиотиков сопровождается снижением, с одной стороны, провоспалительного ответа (Th1, Th12), с другой – образования Th2 и синтеза IgE [39]. Так, прием *L. rhamnosus* GG в течение 2 недель сопровождался снижением продукции IFN- γ и IL-2, а также IL-4 периферическими Т-лимфоцитами [39]. *S. boulardii* вызывали перераспределение CD4+ Т-клеток с аккумуляцией их в мезентериальных лимфатических узлах и уменьшением в кишечнике, что сопровождалось купированием воспаления в нем [40].

Пробиотики стимулируют образование антител (IgG, IgA, IgM) В-лимфоцитами, этот эффект усиливает иммунный ответ пациента на фоне инфекций и после вакцинаций [41].

Иммуномодулирующее действие пробиотиков раскрывает широкие перспективы для их применения в разных клинических ситуациях. Противовоспалительный эффект, оказываемый пробиотиками, может быть не только локальным, но и системным, и сопровождается снижением как желудочно-кишечных, так и внекишечных проявлений воспаления [35].

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ПРОБИОТИКОВ

Учитывая многообразие механизмов действия пробиотиков, а также многочисленные работы, доказавшие их эффективность в профилактике и лечении различной патологии, показания к их назначению достаточно широки:

- острые кишечные инфекции легкой и средней степени тяжести, особенно вирусные – профилактика и лечение;
- антибиотикоассоциированная диарея – профилактика;
- профилактика и лечение функциональных расстройств ЖКТ: синдрома раздраженного кишечника и младенческих кишечных колик;
- профилактика некротизирующего энтероколита у недоношенных детей;
- инфекция *H. pylori* – в качестве адъювантной терапии;
- воспалительные заболевания кишечника: поучит и язвенный колит – для достижения и поддержание ремиссии.

Учитывая различия в составе препаратов пробиотиков и строгие требования, которые предъявляются сегодня к ним, можно рекомендовать к применению у детей лишь те штаммы, которые доказали свою клиническую эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях [42].

Штаммы *Enterococcus faecium* и *Bifidobacterium longum*, входящие в состав препарата Бифиформ®, являются естественными симбиотическими бактериями, населяющими желудочно-кишечный тракт. Препарат оказывает нормализующее действие на количественный и качественный состав микробиоты кишечника. Действие обусловлено как непосредственным прямым эффектом входящих в состав препарата компонентов за счет высокой антагонистической активности по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, так и опосредованным – за счет стимуляции иммунитета. Адгезивные свойства этих бактерий были оценены по их способности к связыванию со слизью, вырабатываемой культурой клеток человека линии HT29-MTX [43]. Бактерии взаимодействовали с микроворсинками, четко определяемыми на апикальной поверхности клеток, не повреждая эти клетки. Эта адгезия была опосредована белковым фактором, стимулирующим адгезию, присутствовавшим как в цельных бактериальных клетках, так и в супернатанте культуры бифидобактерий. Было показано, что добавление штамма *E. faecium* NCIMB 10415 и штамма *B. longum* BB 46 в пищу модифицирует кишечную микробиоту, уменьшая патогенную нагрузку. Одной из возможных причин этого эффекта может быть прямое подавление пробиотиками роста одних и стимуляция ими роста других представителей облигатной микробиоты. Этот эффект коррелирует с уменьшением выраженности воспалительной реакции.

В исследовании *in vitro*, оценивавшем способность пробиотического штамма *E. faecium* NCIMB 10415 [44] изменять транспортные и барьерные свойства тощей кишки поросенка, было показано, что *E. faecium* улучшает секрецию и всасывание, усиливает барьерную функцию кишечника. Сочетание этих механизмов способствует защите от колонизации патогенными бактериями и проникновения токсинов и, таким образом, предотвращает диарею.

А.М. Silva et al. [45] оценили влияние перорального введения штамма *B. longum* BB 46 на летальность от сальмонеллеза у безмикробных мышей после их внутрижелудочного экспериментального заражения *Salmonella typhimurium*. У животных, получавших пробиотик, была выявлена более высокая выживаемость (40%) по сравнению с контрольной группой (0%). Этот защитный эффект был связан с модуляцией воспалительного ответа.

Е. Miyauchi et al. [46] в рамках исследования механизмов противоколитного действия одного из штаммов *B. longum* оценили взаимосвязь между Т-клетками CD4+, секретирующими IL-17A, и ко-стимулирующими молекулами кишечного эпителия мыши. Бактерии *B. longum* подавляли экспрессию цитокинов и факторов транскрипции, специфичных для Th1 и Th17, и выработку IL-17A.

При добавлении штамма *E. faecium* SF 68 к корму беременных свиноматок и поросят отмечалось уменьшение колонизации всеми сероварами β -гемолитической *E. coli* и энтеропатогенной *E. coli* O-141 [47]. Добавление штамма *E. faecium* SF68 к корму кошек [48] значительно увеличивало процент лимфоцитов CD4+, что также свидетельствует о его системном иммуномодулирующем воздействии. Line et al. [49] сообщили о выделении и очистке бактериоцина, вырабатываемого подвидами *E. faecium*, выделенными из слепой кишки кур; этот бактериоцин продемонстрировал широкий спектр действия в отношении Грам(+) и Грам(-) бактерий, а в очищенном виде показал способность уменьшать колонизацию бактериями рода *Campylobacter*.

Таким образом, кишечная микробиота признана важнейшим органом, тесно взаимодействующим с различны-

ми функциями организма хозяина, среди которых становление и поддержание иммунитета является важнейшей. Усиление противоинфекционной защиты, формирование иммунологической толерантности – это главные механизмы профилактики болезней современности: пищевой аллергии, воспалительных заболеваний кишечника, ожирения, метаболических расстройств. Применение пробиотиков с доказанными свойствами рекомендуется в качестве эффективной меры в предотвращении и лечении этих заболеваний. Выбор пробиотиков должен осуществляться на основе результатов лабораторных и клинических исследований.



Поступила / Received 30.04.2020

Поступила после рецензирования / Revised 15.05.2020

Принята в печать / Accepted 15.05.2020

Список литературы / References

- Shi N., Li N., Duan X., Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Military Medical Research*. 2017;4:59. doi: 10.1186/s40779-017-0122-9.
- Clavel T., Lagkouvardos I., Gomes-Neto J.C., Ramer-Tait A.E. Deciphering interactions between the gut microbiota and the immune system via microbial cultivation and minimal microbiomes. *Immunol. Rev.* 2017;279(1):8–22. doi: 10.1111/immr.12578.
- Rios D., Wood M.B., Li J., Chassaing B., Gewirtz A.T., Williams I.R. Antigen sampling by intestinal M cells is the principal pathway initiating mucosal IgA production to commensal enteric bacteria. *Mucosal Immunol.* 2016;9(4):907–916. doi: 10.1038/mi.2015.121.
- Tilg H., Moschen A.R. Food, immunity, and the microbiome. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1107–1119. doi: 10.1053/j.gastro.2014.12.036.
- Bjerke G.A., Wilson R., Storro O., Oyen T., Johnsen R., Rudi K. Mother-to-child transmission of and multiple-strain colonisation by *Bacteroides fragilis* in a cohort of mothers and their children. *Applied and Environmental Microbiology*. 2011;77(23):8318–8324. doi: 10.1128/AEM.05293-11.
- Penders J., Thijs C., Vink C., Stelma F.F., Snijders B., Kummeling I. et al. Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy. *Pediatrics*. 2006;118(2):511–521. doi: 10.1542/peds.2005-2824.
- Riedel C.U., Foata F., Philippe D., Adolfsson O., Eikmanns B.J., Blum S. Anti-Inflammatory Effects of Bifidobacteria by Inhibition of LPS-Induced NF-kappaB Activation. *World Journal of Gastroenterology*. 2006;12(23):3729–3735. doi: 10.3748/wjg.v12.i23.3729.
- Round J.L., Mazmanian S.K. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2010;107(27):12204–12209. doi: 10.1073/pnas.0909122107.
- Quérain E., Maubert M.A., Michon C., Chain F., Marquant R., Taliades J. et al. Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut*. 2016;65:415–425. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307649.
- Vaishnava S., Behrendt C.L., Ismail A.S., Eckmann L., Hooper L.V. Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbe interface. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2008;105(52):20858–20863. doi: 10.1073/pnas.0808723105.
- Gaboriau-Routhiau V., Rakotobe S., Lécuyer E., Mulder I., Lan A., Bridonneau C. et al. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity*. 2009;31(4):677–689. doi: 10.1016/j.immuni.2009.08.020.
- Kim Y.S., Ho S.B. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: Recent insights and progress. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12(5):319–330. doi: 10.1007/s11894-010-0131-2.
- Petersson J., Schreiber O., Velcich A., Roos S., Holm L., Phillipson M. et al. Importance and regulation of the colonic mucus barrier in a mouse model of colitis. *Am J Physiol: Liver Physiol.* 2011;300(2):327–333. doi: 10.1152/ajpgi.00422.2010.
- Willemsen L.E.M., Koetsier M.A., Van Deventer S.J.H., Van Tol E.A.F. Short chain fatty acids stimulate epithelial mucin 2 expression through dienerial effects on prostaglandin E1 and E2 production by intestinal myofibroblasts. *Gut*. 2003;52(10):1442–1447. doi: 10.1136/gut.52.10.1442.
- Koren O., Goodrich J.K., Cullender T.C., Spor A., Laitinen K., Bäckhed H.K. et al. Host Remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012;150(3):470–480. doi: 10.1016/j.cell.2012.07.008.
- Kriss M., Hazleton K.Z., Nusbacher N.M., Martin C.G., Lozupone C.A. Low Diversity gut microbiota dysbiosis: Drivers, functional implications and recovery. *Curr Opin Microbiol.* 2018;44:34–40. doi: 10.1016/j.mib.2018.07.003.
- Miyoshi J., Chang E.B. The gut microbiota and inflammatory bowel diseases. *Transl Res.* 2017;179:38–48. doi: 10.1016/j.trsl.2016.06.002.
- Kostic A.D., Xavier R.J., Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1489–1499. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.009.
- Williams J.E., Price W.J., Shafii B., Yahvah K.M., Bode L., McGuire M.A., McGuire M.K. Relationships among Microbial Communities, Maternal Cells, Oligosaccharides, and Macronutrients in Human Milk. *J Hum Lact.* 2017;33(3):540–551. doi: 10.1177/0890334417709433.
- Ananthakrishnan A.N., Khalili H., Konijeti G.G., Higuchi L.M., de Silva P., Korzenik J.R. et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013;145(5):970–977. doi: 10.1053/j.gastro.2013.07.050.
- Moss A., Nalankilli K. The association between diet and colorectal cancer risk: Moving beyond generalizations. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1821–1823. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.025.
- Gianfredi V., Salvatori T., Villarini M., Moretti M., Nucci D., Realdon S. Is dietary fibre truly protective against colon cancer? A systematic review and meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr.* 2018;69(8):904–915. doi: 10.1080/09637486.2018.1446917.
- Lazaridis N., Germanidis G. Current insights into the innate immune system dysfunction in irritable bowel syndrome. *Ann Gastroenterol.* 2018;31(2):171–187. doi: 10.20524/aog.2018.0229.
- Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–1407. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
- Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444:1027–1031. doi: 10.1038/nature05414.
- Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444:1022–1023. doi: 10.1038/4441022a.
- Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K., Salminen S. Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during pregnancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(5):1023–1030. doi: 10.3945/ajcn.2010.29877.
- Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761–1772. doi: 10.2337/db06-1491.
- Castellazzi A.M., Valsecchi C., Caimmi S., Licari A., Marseglia A., Leoni M.C. et al. Probiotics and food allergy. *Ital J Pediatr.* 2013;39:47. doi: 10.1186/1824-7288-39-47.
- Bjorksten B., Naaber P., Sepp E., Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(3):342–346. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.00560.x.
- Nylund L., Satokari R., Nikkila J., Rajilic-Stojanovic M., Kalliomäki M., Isolauri E. et al. Microarray analysis reveals marked intestinal microbiota aberrancy in infants having eczema compared to healthy children in at-risk for atopic disease. *BMC Microbiology*. 2013;13:12–23. doi: 10.1186/1471-2180-13-12.

32. Платонова Н.Б. Аллергия к белку коровьего молока. *Педиатрия*. 2016;7(3):153–156. doi: 10.17816/PED73153-156.
Platonova N.B. Allergy to cow's milk protein. *Pediatr = Pediatrician*. 2016;7(3):153–156. (In Russ.) doi: 10.17816/PED73153-156.
33. Rakoff-Naboum S., Paglino J., Eslami-Varzanch F., Edberg S., Medzhinov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 2004;118(2):229–241. doi: 10.1016/j.cell.2004.07.002.
34. Yan F., Polk D.B. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem*. 2002;277(52):50959–50965. doi: 10.1074/jbc.M207050200.
35. Ouwehand A., Isolauri E., Salminen S. The role of intestinal microflora for development of the immune system in early childhood. *Eur J Nutr*. 2002;41(1):132–137. doi: 10.1007/s00394-002-1105-4.
36. Righy R., Kamm M.A., Knight S.C. et al. Pathogenic bacteria stimulate colonic dendritic cells to produce pro-inflammatory IL-12 while the response to probiotic bacteria is to produce anti-inflammatory IL-10. *Gut*. 2002;50:70.
37. Smits H.H., Engering A., van der Kleij D., Wierenga E., Kooyk Y., Kapsenberg M.L. et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1260–1267. doi: 10.1016/j.jaci.2005.03.036.
38. Houghteling P.D., Walker W.A. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(3):294–307. doi: 10.1097/MPG.0000000000000597.
39. Braat H., van Den B.J., van Tol E., Hommes D., Peppelenbosch M., van Deventer S. et al. *Lactobacillus rhamnosus* induces peripheral hyporesponsiveness in stimulated CD4+ T cells via modulation of dendritic cell function. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6):1618–1625. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1618.
40. Dalmaso G., Cortez F., Imbert V., Lagadec Peyron J.-F., Rampal P., Czerucka D., Groux H. *Saccharomyces boulardii* inhibits inflammatory bowel disease by trapping T cells in mesenteric lymph nodes. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1812–1825. doi: 10.1053/j.gastro.2006.10.001.
41. Fang H., Elina T., Heikki A., Seppo S. Modulation of humoral immune response through probiotic intake. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2000;29(1):47–52. doi: 10.1111/j.1574-695X.2000.tb01504.x.
42. Savino F., Cordisco L., Tarasco V., Palumeri E., Calabrese R., Oggero R. et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized double-blind, placebo controlled trial. *Pediatrics*. 2010;126(3):526–533. doi: 10.1542/peds.2010-0433.
43. Bernet M.F., Brassart D., Neeser J.R., Servin A.L. Adhesion of human bifidobacterial strains to cultured human intestinal epithelial cells and inhibition of enteropathogen-cell interactions. *Appl Environ Microbiol*. 1993;59(12):4121–4128. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC195875>.
44. Bednorz C., Guenther S., Oelgeschläger K., Kinnemann B., Pieper R., Hartmann S. et al. Feeding the probiotic *Enterococcus faecium* strain NCIMB 10415 to piglets specifically reduces the number of *Escherichia coli* pathotypes that adhere to the gut mucosa. *Appl Environ Microbiol*. 2013;79(24):7896–7904. doi: 10.1128/AEM.03138-13.
45. Silva A.M., Barbosa F.H., Duarte R., Vieira L.Q., Arantes R.M.E., Nicoli J.R. Effect of *Bifidobacterium longum* ingestion on experimental salmonellosis in mice. *J Appl Microbiol*. 2004;97(1):29–37. doi: 10.1111/j.1365-2672.2004.02265.x.
46. Miyauchi E., Ogita T., Miyamoto J., Kawamoto S., Morita H., Ohno H. et al. *Bifidobacterium longum* alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis by suppressing IL-17A response: involvement of intestinal epithelial costimulatory molecules. *PLoS One*. 2013;8(11):79735. doi: 10.1371/journal.pone.0079735.
47. Scharek L., Guth J., Reiter K., Weyrauch K.D., Taras D., Schwerk P. et al. Influence of a probiotic *Enterococcus faecium* strain on development of the immune system of sows and piglets. *Vet Immunol Immunopathol*. 2005;105(1–2):151–161. doi: 10.1016/j.vetimm.2004.12.022.
48. Veir J.K., Knorr R., Cavadini C., Sherrill S.J., Benyacoub J., Satyaraj E., Lappin M.R. Effect of supplementation with *Enterococcus faecium* (SF68) on immune functions in cats. *Vet Ther*. 2007;8(4):229–238. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18183541>.
49. Line J.E., Svetoch E.A., Eruslanov B.V., Perelygin V.V., Mitsevid E.V., Mitsevid I.P. et al. Isolation and purification of enterocin E-760 with broad antimicrobial activity against gram-positive and gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(3):1094–1100. doi: 10.1128/AAC.01569-06.

Информация об авторе:

Корниенко Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней имени профессора И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Федеральное бюджетное государственное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 192100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: elenkornienko@yandex.ru

Information about the author:

Elena A. Kornienko, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Children's Diseases named after Professor I.M. Vorontsov of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "St Petersburg State Pediatric University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; e-mail: elenkornienko@yandex.ru