

# Влияние таргетных пробиотиков на ось «микробиота – кишечник – иммунная система»

А.И.Хавкин<sup>1,2</sup>, С.И.Ситкин<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Белгородский государственный университет, Белгород, Российская Федерация;

<sup>3</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>4</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Желудочно-кишечный тракт является полифункциональной системой, осуществляющей многочисленные функции, в т.ч. и иммунную. Именно здесь происходят важнейшие события – основа безопасности организма, включающие нейтрализацию чужеродных антигенов и ксенобиотиков, формирование толерантности или их элиминация. Одну из наиболее значимых ролей в реализации иммунной защиты играет кишечная микробиота. Без симбиоза с триллионами микроорганизмов, населяющих кишечник человека, невозможна жизнедеятельность макроорганизма. Собственно, поэтому совокупность человека и микробиоты рассматривается как суперорганизм. В рамках этой парадигмы в обзоре подробно рассмотрены многочисленные аспекты взаимодействия микробиоты с различными компонентами иммунной системы, ее роль в реализации иммунного ответа в целом. Кроме того, в обзоре большое внимание уделено проблеме пробиотиков. Исходя из понимания микробиоты как некоего «сигнального интерфейса», интегрирующего экзогенные и эндогенные сигналы, влияющие как на здоровье, так и на манифестацию заболеваний человека, авторами впервые дано научное определение «таргетной пробиотической терапии» в противовес концепции «эмпирической пробиотической терапии», основанной на принципе «один «размер» подходит всем». То есть «таргетные пробиотики» – это безопасные, идентифицируемые на уровне штамма живые микроорганизмы с установленными или предполагаемыми терапевтическими мишенями, которые, будучи введенными в организм хозяина и обладая иммунорегуляторными, метаболическими, микробиом-модулирующими и иными эффектами, способны оказать конкретное положительное влияние на состояние здоровья хозяина (терапевтическое или профилактическое), подтвержденное в рандомизированных клинических исследованиях.

**Ключевые слова:** микробиота, микробиом, иммунная система, таргетные пробиотики, иммунобиотики, нутрицевтики

**Для цитирования:** Хавкин А.И., Ситкин С.И. Влияние таргетных пробиотиков на ось «микробиота – кишечник – иммунная система». Вопросы практической педиатрии. 2023; 18(6): 107–118. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-6-107-118

## The effect of targeted probiotics on the microbiota–gut–immune system axis

A.I.Khavkin<sup>1,2</sup>, S.I.Sitkin<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation;

<sup>3</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation;

<sup>4</sup>I.I.Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

The gastrointestinal tract is a multifunctional system that performs numerous functions, including immunity. It is the basis of the body's safety, including neutralizing foreign antigens and xenobiotics, tolerance formation, or elimination. One of the most important protections for humans is the intestinal microbiota. Without symbiosis with trillions of microorganisms inhabiting the human intestine, the vital activity of the macroorganism is impossible. Therefore, the totality of the human and microbiota is considered as a superorganism. Within the framework of this paradigm, the review examines in detail numerous aspects of the interaction of the microbiota with various components of the immune system, and its role in the implementation of the immune response as a whole. In addition, the review pays attention to the problem of probiotics. Based on the understanding of the microbiota as a kind of "signaling interface" integrating exogenous and endogenous signals affecting both health and the manifestation of human diseases, the authors for the first time gave a scientific definition of "targeted probiotic therapy"

### Для корреспонденции:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии, гепатологии, профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета

Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, 2

ORCID: 0000-0001-7308-7280

Статья поступила 01.11.2023, принята к печати 25.12.2023

### For correspondence:

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Moscow Regional Center of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, Professor of the Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases of the Institute of Medicine of the Belgorod National Research University

Address: 2 Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russian Federation

ORCID: 0000-0001-7308-7280

The article was received 01.11.2023, accepted for publication 25.12.2023

as opposed to the concept of "empirical probiotic therapy" based on the principle of "one size fits all". Thus, "targeted probiotics" are safe, strain-level identifiable living microorganisms with established or suspected therapeutic targets, which, when introduced into the host body and possessing immunoregulatory, metabolic, microbiome-modulating, and other effects, can have a specific positive effect on the health (therapeutic or preventive), confirmed in randomized clinical trials.

**Key words:** *microbiota, microbiome, immune system, targeted probiotics, immunobiotics, nutraceuticals*

**For citation:** Khavkin A.I., Sitkin S.I. The effect of targeted probiotics on the microbiota–gut–immune system axis. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2023; 18(6): 107–118. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2023-6-107-118

**Н**а сегодняшний день ни у кого не вызывает сомнения фундаментальная роль микробиоты в индукции развития, формирования и функционирования иммунной системы (ИС) человека. Представляя собой сложнейшую, неразрывно связанную совокупность врожденных и адаптивных компонентов, ИС обладает уникальной способностью адаптироваться и реагировать на самые разнообразные проблемы, в частности, как регулятор гомеостаза, направленный на поддержание и восстановление функций при встрече с микроорганизмами [1].

Эволюция адаптивного иммунитета шла параллельно с приобретением микробиоты как средства обеспечения симбиотной симтемы «хозяин – микробные сообщества». Роль микробиоты в этой диаде – стимуляция и модуляция ряда компонентов ИС, благодаря чему формируется и реализуется адекватный иммунный ответ.

Однако у крайне сложных взаимоотношений ИС с микробиотой есть и обратная сторона. Прежде всего это такие заболевания, как аллергии, аутоиммунные и воспалительные расстройства, возникающие из-за проблем с контролем иммунной реакции против собственных, микробных или других антигенов. Кроме того, изменение количественно-качественных характеристик микробиоты в результате использования антибиотиков, изменения рациона питания и систематической элиминации конститутивных партнеров, таких как гельминты, превратило симбиотную микробиоту в потенциальную угрозу.

Несмотря на то, что компоненты микробиоты называют комменсалами, симбиоз между микробиотой и ее хозяином-млекопитающим включает в себя различные формы взаимоотношений – мутуалистические, паразитические и комменсальные. Поэтому взаимодействие представителей микробиоты в ряде ситуаций может зависеть от контекста, когда один и тот же микроб может быть или мутуалистом, или паразитом в зависимости от характера питания, коморбидной патологии или генетических особенностей хозяина.

### **Микробиота и иммунная система в процессе развития организма**

В норме желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) плода считается стерильным и первый контакт ИС с комменсалами происходит во время прохождения через родового канала. Именно эти ранние взаимодействия обуславливают вектор развития слизистой оболочки ЖКТ и иммунной системы на длительный срок. Механизм, с помощью которого ткани новорожденных адаптируются к микробной колонизации, остается не полностью понятным, но, как полагают, факторы, содержащиеся в материнском молоке, определяют некоторые

из этих ранних реакций на комменсалы. Действительно, молозиво и грудное молоко содержат живые микробы, вирусы, археи, их метаболиты, секреторный IgA (sIgA), иммунные клетки, олигосахара, а также цитокины. Эти факторы синергически формируют микробиоту грудного молока и реакцию на эти микробы. Например, sIgA грудного молока ограничивает иммунную активацию и адгезию микробов путем связывания пищевых и микробных антигенов, а присутствие метаболитов, в т.ч. олигосахаридов в материнском молоке, способствует пролиферации компонентов микробиоты, таких как *Bifidobacterium* [2]. Бактериальная транслокация из кишечника увеличивается в периоды беременности и лактации, а бактериально загруженные дендритные клетки (ДК) в молоке способствуют иммунному импринтингу новорожденных [3].

Способность воспринимать микробиоту также может быть объяснена относительной незрелостью иммунной системы новорожденных при рождении и толерогенной средой, которая определяет жизнь младенца в раннем возрасте.

Развивающаяся иммунная система характеризуется сниженной продукцией провоспалительных цитокинов и сдвигом популяций Т- и В-клеток в пользу регуляторных ответов. И хотя следствием подобного иммунного ответа является высокая восприимчивость к инфекциям, это гарантирует, что формирование микробиоты происходит без явного воспаления. Кроме того, определенная популяция эритроидных клеток у новорожденных способствует поддержанию этой иммунорегуляторной среды и ограничивает воспаление в слизистой оболочке ЖКТ после колонизации микробиотой. Раннее воздействие комменсалов на организм ребенка может также репрессировать клетки, участвующие в индукции воспалительных реакций (инвариантные клетки естественных киллеров Т (iNKT)), эффект, который имеет долгосрочные последствия для способности развивать воспалительные заболевания [1]. Также этот процесс может быть опосредован прямым действием ингибиторных сфинголипидов комменсального происхождения на iNKT [4]. Одним из основных способов коммуникации между хозяином и микробиотой является опосредованное распознавание сохраненных микробных ассоциированных молекулярных паттернов (MAMPs). Например, хотя клетки новорожденных экспрессируют лиганды Toll-подобного рецептора (TLR), их реакция на микробные лиганды отличается от реакции взрослых клеток низкой продукцией медиаторов воспаления, таких как радикалы кислорода, и повышенной продукцией противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-10 (IL-10) [5]. Частично это явление – результат действия самой микробиоты. Действительно, ранние реакции на микробные лиган-

ды, такие как липополисахарид (ЛПС) – эндотоксин, обнаруженный во внешней мембране грамотрицательных бактериальных стенок, обуславливают гипочувствительность эпителиальных клеток кишечника к последующей стимуляции TLR. Как врожденная иммунная система интегрирует сигналы, полученные от микробов, остается неясным, но показано, что экспрессия эпигеномодифицирующих ферментов эпителиальными клетками необходима для координации комменсально-зависимого кишечного гомеостаза [6].

Комменсалы способствуют постнатальному развитию иммунной системы, что, в свою очередь, способствует ограничению их пролиферации. Доказано, что микробиота играет критическую роль в развитии вторичной лимфоидной структуры: без микробов отмечается меньший размер пейеровых бляшек, снижение числа CD4<sup>+</sup> Т-клеток и IgA-продуцирующих плазматических клеток. После рождения в кишечнике в результате воздействия комменсалы индуцируют развитие третичных лимфоидных структур – изолированных лимфоидных фолликулов [7].

Таким образом, при слаженном взаимодействии иммунной системы новорожденного и микробиоты происходит установление прочных, гомеостатических отношений «макроорганизм–микробиота», которые приводят к долгосрочным последствиям для психического и соматического здоровья.

### Содержание микробиоты

При изучении влияния микробиоты на иммунную систему важно учитывать, что в большинстве случаев патогенность является контекстуальным состоянием, т.е. способность конкретного микроорганизма, в т.ч. тех, которые составляют микробиоту, вызывать или стимулировать заболевание в значительной степени зависит от состояния макроорганизма, генетической предрасположенности и локализации конкретного агента. Таким образом, механизмы, используемые иммунной системой для поддержания своих отношений с микробиотой, в значительной степени аналогичны тем, которые используются для сдерживания микроорганизмов с патогенным потенциалом.

Большая часть иммунной системы направлена на контроль взаимоотношений макроорганизма с микробиотой, реализуя в т.ч. функцию «сдерживания». Поэтому значительное число иммунных клеток находится в биотопах, колонизированных комменсалами, – на коже и в ЖКТ. В свою очередь, чтобы защитить свою экологическую нишу, действие микробиоты направлено на усиление иммунной системы и, следовательно, на собственное сдерживание.

Генеральная стратегия, используемая макроорганизмом для поддержания его гомеостатических отношений с микробиотой, заключается в минимизации контакта между микроорганизмами и поверхностью эпителиальных клеток, тем самым ограничивая риск воспаления тканей (например, воспаление низкой интенсивности) и микробную транслокацию. В ЖКТ, где отмечается наибольшая плотность комменсалов, эта сегрегация осуществляется за счет совместного действия эпителиальных клеток, слизи, IgA, антимикробных пептидов и иммунных клеток. В совокупности эти структурные и иммунологические компоненты были названы «брандмауэром слизистой оболочки» [8, 9].

Слизь представляет собой первичный барьер, ограничивающий контакт между микробиотой и тканями хозяина и предотвращающий микробную транслокацию [10]. В дополнение к выработке слизи бокаловыми клетками все линии кишечных эпителиальных клеток могут продуцировать антимикробные пептиды, которые играют существенную роль в ограничении воздействия комменсальной микробиоты [1, 7]. Эти белки могут выполнять антимикробные функции в результате ферментативного воздействия как на клеточную стенку бактерий, так и путем разрушения внутренней мембраны бактерий [7]. Некоторые из этих молекул, такие как  $\alpha$ -дефензины, конститутивно экспрессируются эпителиальными клетками, тогда как в других случаях требуется участие рецепторов распознавания образов (PRRs) по комменсально производным продуктам [11]. Одним из наиболее характерных антимикробных пептидов, влияющих на слизистую оболочку кишки, является RegIIIg, который экспрессируется вскоре после рождения. Продукция этого лектина жестко контролируется микробиотой в зависимости от сигнального пути MyD88 и оказывает прямое действие на грамположительные бактерии. Накопление антимикробных пептидов, таких как RegIIIg, в слизи способствует поддержанию сегрегации между микробиотой и кишечником хозяина, создавая физическое разделение, называемое «демилитаризованной зоной» [12].

Компартментализация кишечных бактерий также зависит от sIgA. Этот иммуноглобулин, специфичный для комменсалов, вырабатывается с помощью кишечных ДК, которые отбирают образцы комменсалов, ассоциированных с эпителием, и взаимодействуют с В- и Т-клетками в пейеровых бляшках для получения IgA, специфичного для антигенов, полученных из комменсалов [1]. Кроме того, комменсалы, которые транслоцируются через кишечный эпителиальный клеточный барьер, могут быть быстро поглощены и устранены макрофагами, которые находятся в собственной пластинке слизистой оболочки или переносятся живыми с помощью ДК к брыжеечному лимфатическому узлу через кишечные лимфатические узлы, но не проникают дальше, что позволяет индуцировать разделенный на слизистую оболочку ответ IgA [7]. Клетки IgA + В мигрируют в собственную пластинку кишечника и секреторируют иммуноглобулины IgA, которые впоследствии переносятся с помощью пиноцитоза через эпителиальные клетки. IgA контролируют комменсальное взаимодействие с хозяином путем воздействия на экспрессию бактериальных генов и предотвращения адгезии бактерий к эпителиальным поверхностям [13]. В дальнейшем IgA-продуцирующие клоны вытесняются новыми антибактериальными реакциями, позволяющими иммунной системе слизистой реагировать на постоянно меняющуюся композицию микробиоты [14]. Большинство активированных Т-клеток памяти находятся в тканях, которые постоянно колонизируются комменсалами, – коже и ЖКТ.

Примечательно, что в устойчивом состоянии большинство IL-17 (Th17-лимфоцитов) и IFN- $\gamma$ -продуцирующих (Th1) Т-клеток обнаруживаются в ЖКТ и развиваются по сигналам от микробиоты [1, 7]. Например, сыворотка здорового человека обычно содержит антитела и Т-клетки, специфич-

ные для комменсалов. Это явление предполагает то, что определенная степень случаев не связана с патогенными реакциями. Так, Th17 продуцируют цитокины IL-17 и IL-22, которые оказывают содействие гомеостатическому диалогу с микробиотой благодаря возможности воздействовать на функцию эпителиальных клеток. Неспособность поддерживать линию Th17 в кишечнике, что наблюдается во время ВИЧ или SIV-инфекции, связана с микробной транслокацией, которая способствует распространению вируса. Действие IL-22 на местную иммунную систему ЖКТ является высокоплейотропным, т.е. множественным, и способствует выработке антимикробного пептида, усиливает регенерацию эпителия, увеличивает выработку слизи и регулирует заживление ран [15]. Этот цитокин может также продуцироваться другими клеточными линиями и, в частности, популяцией резидентных врожденных клеток кишечника, называемых врожденными лимфоидными клетками группы 3 (ILC). Хотя в некоторых сообщениях предполагается, что развитие этих клеток не зависит от сигналов, полученных от микробиоты, их фенотип и функциональные возможности могут эволюционировать, чтобы приспособиться к физиологическим изменениям в кишечной среде после микробной колонизации при рождении. Продукция IL-22 врожденными лимфоидными клетками группы 3 способствует сдерживанию определенных компонентов микробиоты, которые находятся в лимфоидных структурах слизистой оболочки, таких как бактерии рода *Alcaligenes* [16–18].

#### Индукция регуляторных реакций микробиотой

Фундаментальный процесс поддержание гомеостаза основан на сложном и скоординированном наборе врожденных и адаптивных ответов, которые отбирают и модулируют ответы против собственных тканей, пищи, комменсалов и патогенов наиболее оптимальным образом. Для реализации этого физиологического механизма специализированные популяции клеток должны интегрировать локальные сигналы (метаболиты, цитокины, гормоны), что позволяет индуцировать ответы таким образом, чтобы оптимизировать потребности каждой ткани и органа. Т.е. регуляторные пути, которые участвуют в поддержании баланса в отношениях макроорганизм–микробиота, специфичны для каждого вида ткани. При этом большая часть нашего современного понимания комменсал-зависимых регуляторных путей относится к ЖКТ. В кишечнике огромная проблема, связанная с воздействием микробиоты, пищевых антигенов, метаболитов и патогенных микроорганизмов, требует очень сложной сети регуляторных путей. Неспособность регулировать эти реакции может привести к тяжелой патологии: от воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), аутоиммунных, нейродегенеративных и онкологических заболеваний до аллергии, метаболических синдромов и функциональных расстройств ЖКТ.

Комменсалы являются критически важным и активным индуктором регуляторных реакций. Например, формирование оральной толерантности не может быть индуцировано в отсутствие сигналов, полученных из кишечной микробиоты. И хотя иммунологическая толерантность может быть достигнута с помощью многочисленных и избыточных меха-

низмов, показано, что регуляторные Т-клетки Foxp3<sup>+</sup> заняли центральное место в этом процессе, поддерживая как периферический, так и слизистый гомеостаз на протяжении всей жизни макроорганизма, а нарушение гомеостаза этих клеток приводит к потере оральной толерантности и развитию аберранных эффекторных реакций в кишечнике [19]. Несмотря на то, что Foxp3<sup>+</sup> Treg могут возникать в виде дифференцированных клеток в тимусе, среда ЖКТ является привилегированным местом для их индукции в ответ на оральные антигены. Сформулирован консенсус в отношении того, что для оптимального поддержания толерантности к комменсальным антигенам и антигенам окружающей среды требуется комбинированный эффект как тимического, так и ЖКТ-индуцированного Treg. Это свойство кишечника индуцировать Treg может быть объяснено наличием специализированных популяций антигенпрезентирующих клеток, таких как CD103<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>-ДК. Примечательно, что эти резидентные кишечные ДК наделены способностью продуцировать факторы, участвующие в индукции Treg, такие как цитокин TGF-β и метаболит витамина А ретиноевая кислота [20].

Специфичные факторы – витамин А и муцин MUC2 (гликопротеин слизи), вырабатываемый бокаловидными клетками кишечника, – способствуют регуляторной специализации ДК слизистой оболочки [21]. Важность этого пути для контроля гомеостаза слизистой оболочки подтверждена тем, что большее число индуцированных Treg в ткани толстой кишки специфично для антигенов, полученных из комменсальной микробиоты. Индукция Treg предлагается в качестве одного из основных механизмов действия пробиотиков. И действительно, некоторые регуляторные эффекты пробиотиков при ВЗК и атопическом дерматите у детей грудного возраста связаны с индукцией Treg и ДК слизистой оболочки. Комменсалы также могут контролировать отбор перорального антигена с помощью мукозальных ДК и способствовать индукции проторезидентных макрофагов собственной пластинки, связанных с локальной пролиферацией Treg [22].

Помимо прямого влияния микробиоты на иммунные механизмы, связанные с индукцией оральной толерантности, комменсал-специфичные Treg способствуют переключению на синтез IgA антигенсвязывающим образом, контролируя тем самым взаимоотношения «макроорганизм–микробиота» через множественные механизмы.

Свидетельство того, что уникальная молекула симбионта может стимулировать регуляторный ответ – идентификация полисахарида А (ПСА), который продуцируется *Bacteroides fragilis*. *B. fragilis*, экспрессируя ПСА, защищает от колита, вызванного *Helicobacter hepaticus* – бактерией с патогенным потенциалом. Эта активность связана со способностью ПСА индуцировать IL-10-продуцирующие Treg. При этом ПСА получен из микробов с TLR2, экспрессируемым Т-клетками. Сам феномен связан со способностью *B. fragilis* ограничивать ответы Th17 [23]. Открытие связи между определенными представителями микробиоты и индукцией регуляторных клеток, способных ограничивать процесс воспаления в слизистой оболочке и способствовать толерантности, привело к рациональному подходу для идентификации пробиотиков со способностью индуцировать Treg. Индукция клеток Treg не ограничивается только *B. fragilis*. Так, присутствие вида



*Clostridium* также способствует накоплению клеток Treg благодаря его способности создавать среду, богатую TGF- $\beta$ . Оптимальная индукция Treg в ободочном отделе толстой кишки зависит от синергетического эффекта штаммов *Clostridium* и отдельных видов, которые оказывают умеренное влияние на иммунную систему. Положение о фундаментальной роли Treg в поддержании гомеостаза подтверждается тем, что многие микроорганизмы могут увеличивать число Tregs в толстой кишке [24].

Макроорганизм млекопитающих использует возможности микробиоты для утилизации неперевариваемых нутриентов, таких как клетчатка [1, 7]. Одним из доминирующих метаболитов, полученных в результате этого процесса, являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), также принимающие участие в контроле ряда аспектов иммунного ответа. Например, бутират регулирует размер и функцию регуляторной сети T-клеток, стимулируя индукцию и адаптивность Treg в толстой кишке, влияя на экспрессию генов путем ингибирования деацетилаз гистонов. В настоящее время это свойство предлагается в качестве основного механизма для стимуляции генерации Treg в кишечнике. КЦЖК также опосредует взаимодействие ДК и T-клеток [25].

В целом показана важная роль микробиоты в формировании репертуара, численности и активации тканевых резидентных клеток Treg, а также в поддержании мутуализма микробиома и хозяина. Исходя из обилия и сложности микробиоты, можно говорить о перекрестном взаимодействии между комменсальными, патогенными и пищевыми антигенами. При этом влияние кишечной микробиоты приводит к индукции и поддержанию пула активированных клеток Treg, что способствует не только поддержанию взаимных отношений с микробиотой, но и системному контролю иммунных реакций.

#### **Феномен колонизационной резистентности и иммунная система**

Одним из проявлений защитной роли комменсалов во время острого повреждения во время острого повреждения слизистой оболочки кишки является то, что активация TLR в кишечнике микробиотой была необходима для восстановления тканей и выживания макроорганизма, а часть защитного эффекта микробиоты при воспалении связана с ее способностью поддерживать вышеупомянутую регуляторную сеть. Кроме того, распознавание КЦЖК иммунными клетками имеет решающее значение для регуляции воспаления в ответ не только на повреждение кишечника, но и при артрите и аллергии [26]. Представители микробиоты могут также регулировать функцию моноцитов – популяции клеток, участвующих в контроле активности патогенов. При острой инфекции взаимодействие моноцитов с микробиотой в ЖКТ способствует выработке ими липидного медиатора PGE $_2$ , что, в свою очередь, ограничивает уровень активации повреждающих ткань нейтрофилов. Большая часть того, что известно сегодня о регуляторных свойствах микробиоты, основано на изучении бактериального компонента. В то время как другие представители микробиоты, такие как грибы и вирусы, вероятно, будут способствовать развитию аналогичных или взаимодополняющих аспектов этой сети.

Как пример, в ЖКТ взаимодействие комменсальных грибов с рецептором лектина C-типа Dectin 1 предотвращает острое воспаление при повреждении слизистой оболочки [27].

#### **Индукция микробиотой защитных реакций**

Кожа, ЖКТ или легкие, будучи естественными эпитопами обитания микробиоты, одновременно являются и входными воротами, через которые патогенные микроорганизмы получают доступ во внутреннюю среду макроорганизма, основным местом дебюта патологического процесса. Т.е. первичный контакт патогена с иммунной системой происходит в среде, регулируемой ее эндогенной микробиотой. Таким образом, судьбы представителей микробиоты и патогенных микроорганизмов в значительной степени взаимозависимы, поскольку комменсалы могут напрямую и динамически взаимодействовать с патогенами и иммунными клетками, а результаты этого взаимодействия определяет патогенез и исход той или иной инфекции.

Защита хозяина от экзогенных патогенов комменсальными бактериями, так называемая колонизационная резистентность, была описана более пяти десятилетий назад. Одна из основных форм взаимодействия между микробиотой и инвазивными микробами связана с необходимостью конкуренции обеих форм организмов за одну и ту же экологическую нишу [28]. Следовательно, было показано, что комменсалы ограничивают колонизацию патогена за счет конкуренции за определенные метаболиты. Изменение доступности питательных веществ микробиотой-хозяином может также иметь глубокие последствия для экспрессии генов вирулентности и скорости роста таких патогенов, как энтерогеморрагическая *Escherichia coli* или *Clostridioides difficile* [29]. Влияние на патогенный потенциал бактерий также может быть следствием воздействия метаболитов. Например, те же самые КЦЖК, участвующие во взаимодействиях с иммунной системой, могут напрямую действовать на патогенные микроорганизмы путем подавления экспрессии генов вирулентности (гены, кодирующие систему секреции типа 3) в *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. Комменсалы могут также способствовать созданию среды, враждебной к функционированию патогенных микроорганизмов, например посредством снижения pH. Наконец, комменсалы могут также продуцировать антимикробные пептиды, которые напрямую влияют на рост или выживание патогена [30]. Так, кишечная палочка продуцирует бактериоцины – белковые токсины, которые специфически ингибируют рост тех же или аналогичных бактериальных штаммов, нарушая рост родственного патогена, энтерогеморрагической *E. coli*. Или комменсал *Staphylococcus epidermidis* продуцирует несколько антимикробных белков и протеаз, которые могут ограничивать биопленочное образование *Staphylococcus aureus*.

Наряду с непосредственным воздействием на инвазивных микробов, микробиота способна контролировать инфекцию благодаря модулированию как врожденного, так и адаптивного иммунитета, тем самым выступая в качестве адъювантов для иммунной системы в целом. При этом эффект микробиоты двойственен – собственное сдерживание и ограничение проникновения патогенов. Например,

зависимый от комменсалов антимикробный пептид RegIIIg не только способствует отграничению микробиоты от эпителиальных клеток хозяина, но и способствует защите от патогенов, таких как устойчивый к ванкомицину *Enterococcus faecalis* [31]. Важная роль микробиоты связана с ее способностью поддерживать клетки в состоянии, способном быстро реагировать на инфекцию как системно, так и локально. Примером является способность кишечной микробиоты контролировать выработку провоспалительного цитокина IL-1b. Микробиота вносит вклад в продукцию pro-IL-1β кишечными резидентными макрофагами MyD88-зависимым образом, тем самым стимулируя эти клетки быстро реагировать на кишечные инфекции путем превращения pro-IL-1β в зрелый активный IL-1β [7].

Некоторые из стимулирующих эффектов микробиоты могут быть отнесены к доминантным микробным сигналам. Действительно, комменсалы и патогенные микробы взаимодействуют с иммунной системой хозяина через консервативные лиганды, которые являются неизменными признаками микроорганизмов [1]. Многие из этих лигандов передают сигналы через Toll-подобные и Nod-подобные семейства рецепторов. Одним из примеров этого является флагеллин – структурный белок, который образует основную часть жгутиков и способствует бактериальному хемотаксису, адгезии и инвазии патогенными бактериями. Флагеллин экспрессируется большим количеством представителей микробиоты. Так, взаимодействие комменсального флагеллина с Toll-подобным рецептором 5 играет важную роль в повышении эффективности иммунного ответа слизистой оболочки. ДК, которые находятся в собственной пластинке кишечника, способны реагировать на флагеллин за счет быстрой экспрессии хемокинов и антимикробных пептидов, а также цитокинов, участвующих в инициации иммунных реакций. В ответ на флагеллин CD103<sup>+</sup>-ДК продуцируют IL-23, частично чтобы индуцировать IL-22 лимфоидными клетками, способствуя эпителиально-опосредованной защите хозяина [1].

Неметилированные цитозин-фосфат-гуанозин-динуклеотиды, которые содержатся в прокариотической ДНК кишечной микробиоты, могут вносить вклад в гомеостаз кишечника, а конститутивное взаимодействие между цитозин-фосфат-гуанозин-экспрессирующей ДНК и TLR9 может действовать как местный адъювант иммунных ответов. Тем не менее в гомеостатических условиях воспалительные и регуляторные сигналы постоянно балансируются – сумма этих сигналов приводит к установлению иммунного статуса, совместимого с тканевым иммунитетом.

Способность микробиоты стимулировать врожденный иммунный ответ превращает ее в важного актора в индукции адаптивного иммунитета. Одна из первых демонстраций этого «адъювантного» эффекта была обнаружена в паразитарной модели инфекции тонкой кишки с помощью *Enccephalitozoon cuniculi* (вид паразитических грибов), в которой защитные реакции Th1 и Th17 были серьезно скомпрометированы в отсутствие микробиоты [32]. Точно так же защитные реакции Th17 не развивались в ответ на *Citrobacter rodentium* – инфекцию, которая в первую очередь поражает толстую кишку. Адъювантное свойство микробиоты было

также обнаружено при пероральной вакцинации, когда неэффективность оральной вакцинации в развивающихся странах можно объяснить недоеданием и инфекциями, которые негативно влияют на микробиоту [33].

Помимо плейотропных эффектов консервативных микробных лигандов или их метаболитов при формировании и функционировании иммунной системы, существуют и уникальные микробы или группы бактерий, которые влияют на иммунную систему в условиях воспаления. Эти организмы, учитывая их важность, называются «ключевыми видами». Прототип ключевого вида в ЖКТ – сегментированные нитчатые бактерии (Segmented Filamentous Bacterium/SFB), тесно взаимодействующих с иммунной системой. В стационарных условиях эти грамположительные анаэробные бактерии, образующие споры, колонизируют терминальный отдел подвздошной кишки. SFB оказывают доминирующее влияние на MALT-систему, способствуя концентрации Th17 и Th1 в тонкой кишке и стимулируя выработку IgA [34]. В отличие от большинства комменсалов, SFB тесно взаимодействует со слизистой оболочкой кишки посредством плотной адгезии с пейеровыми бляшками и эпителиальными клетками, вызывая реорганизацию цитоскелета в этих клетках в месте контакта. При этом тесный контакт с эпителиальными клетками, который свойственен избранному меньшинству комменсальных организмов, объясняет способность SFB повышать тканевый иммунитет и стимулировать защитные реакции на патогены.

Оптимальное управление метаболизмом макроорганизма зависит от сложных и избыточных популяций микробов. Однако лишь ограниченное число представителей микробиоты действует в качестве адъювантов иммунных реакций. Перенаселение ЖКТ бактериями, имеющими повышенный воспалительный потенциал, может иметь местные и системные патологические последствия. И это формирует «принцип избыточности» – эволюционный механизм, предусматривающий дублирующие контуры. Поэтому амбивалентные члены микробиоты, такие как *E. coli* или SFB, контролируются иммунной системой и контролируются хозяином для борьбы с инвазивными микробами.

Таким образом, микробиота является обязательным компонентом эффективного ответа макроорганизма на патоген. Она представляет собой высокодинамичный и сложный комплекс микроорганизмов, экспрессирующих значительное количество лигандов и метаболитов. В гомеостатических условиях воспалительные и регуляторные сигналы постоянно интегрируются – сумма этих сигналов приводит к установлению контролируемого воспаления, совместимого с тканевым иммунитетом. Следовательно, в большинстве случаев воспаление, связанное с микробиотой, маловероятно из-за одного микробного продукта или метаболита, но могут быть результатом нарушения баланса сигналов.

### Микробиота и микроРНК

МикроРНК (миРНК) – класс малых некодирующих РНК длиной 20–22 нуклеотида, расположенных во внутригенных и межгенных областях генома, регулирующих экспрессию генов и участвующих в различных биологических функциях. миРНК транскрибируются РНК-полимеразой II в виде

длинных первичных транскриптов, называемых первичными микроРНК, которые содержат шпильки и фланкирующие последовательности. Затем зрелая микроРНК включается в комплекс микроРНК-индуцированного сайленсинга (микроРНК-индуцированного комплекса глушения (miRISC)) и может связываться с нетранслируемой областью молекул мРНК, что гарантирует подавление экспрессии генов. МикроРНК играют важную и важную роль в посттранскрипционной регуляции генов, которая способствует дифференцировке, пролиферации и апоптозу клеток, а также участвует в развитии заболеваний ЖКТ. Исследования по изучению механизмов, с помощью которых кишечная микробиота влияет на заболевания человека, показали, что микроРНК могут играть важную регулируемую роль во взаимодействиях человека и микробиоты. Микробиота кишечника и микроРНК могут взаимодействовать друг с другом для регулирования экспрессии генов хозяина. МикроРНК обладают широким спектром воздействия на иммунную систему, а также играют важную роль в патогенезе заболеваний кишечника. Высказано предположение, что микроРНК хозяина участвуют в инвазии и инфицировании кишечных патогенов в ЖКТ.

Фекальные микроРНК происходят из эпителиальных клеток кишечника, особенно из Норх-экспрессирующих клеток. Например, miR-101, miR-515-5p, miR-876-5p, miR-325, miR-1253, miR-1224-5p, miR-1226-5p и miR-623 могут модулировать и способствовать росту специфических бактерий в кишечнике. Кроме того, они являются потенциальными биомаркерами таких заболеваний, как колоректальный рак и ВЗК. Треугольник «микроРНК – микробиота кишечника – GALT-система» – основа гомеостаза или формирования дисбиоза.

Помимо микроРНК, секретируемых энтероцитами, на микробиом могут влиять и микроРНК, полученные из рациона, тогда как кишечная микробиота, в свою очередь, может регулировать экспрессию микроРНК кишечника в организме хозяина. Так, показано, что miR-21, -146a и -155 – потенциальные факторы в организме хозяина и пищевых продуктах, играют центральную роль в клеточном старении, повреждении ДНК и воспалительных реакциях. Пищевые волокна крестоцветных овощей могут быть использованы микробиотой для генерации вторичных метаболитов, которые изменяют профили кишечных микроРНК хозяина, регулируют экспрессию микроРНК, связанных с раком, и ингибируют множественные связанные онкогенные сигнальные пути.

МикроРНК могут служить биомаркерами для оценки индивидуального пищевого статуса и диетических привычек. Потребление воды может улучшить состояние ЖКТ путем повышения регуляции содержания miR-1968-5p, которая ингибирует экспрессию MyD88 в кишечных эпителиальных клетках для уменьшения воспаления.

Таким образом, изменение структуры и обилия кишечной микробиоты приводит к изменению профиля кишечной микроРНК, что свидетельствует о том, что кишечный микробиом может влиять на эпителиальные клетки толстой кишки несколькими способами, такими как повреждение ДНК, метилирование ДНК, изменение структуры хроматина, особенно взаимосвязью между кишечным микробиомом и некодирующими РНК.

### **Контроль микробиотой тканевого иммунитета в различных биотопах**

Доказано, что кишечная микробиота может контролировать системный порог активации врожденных и адаптивных клеток. При этом аналогичная ситуация характерна не только для ЖКТ, но для комменсалов, находящихся в легких, коже или других барьерных сайтах при контроле местного иммунитета [35].

Таким образом, каждая барьерная ткань представляет собой сложную и в ряде случаев нестабильную совокупность микроорганизмов, структурных, гормональных, нервных и иммунологических сетей макроорганизма, причем каждая из этих систем потенциально контролируется резидентной микробиотой.

Кожа, самый большой орган тела, представляет собой критический интерфейс между макроорганизмом и окружающей средой. Микробное секвенирование показало наличие разнообразных и специфических комменсальных ниш в различных участках кожи [36]. Несмотря на то, что кожа является достаточно неблагоприятной средой, бедной питательными веществами и влагой, тем не менее до 1 млрд бактерий населяют типичный квадратный сантиметр кожи человека, покрывая поверхность и проникая вглубь сальных желез и волосяных фолликулов [37]. В отличие от кишечной микробиоты, влияющей на GALT-систему, кожные комменсалы не требуются для развития ассоциированной лимфоидной ткани. Однако резидентные бактерии кожи, такие как *S. epidermidis*, могут контролировать основные звенья местного иммунитета и процессы восстановления тканей. Кожные комменсалы не влияют на способность Т-клеток мигрировать к коже, но модулируют функцию кожных Т-клеток, регулируя кожную воспалительную среду. В частности, микробиота влияет на выработку IL-1 $\alpha$ , который, в свою очередь, непосредственно контролирует способность дермальных резидентных Т-клеток продуцировать воспалительные цитокины – IFN- $\gamma$  и IL-17A [38]. Таким образом, в отличие от роли кишечной микробиоты, действие кожных комменсалов на местную иммунную систему дискретно и сильно разделено.

Ротовая полость содержит уникальное и сложное микробное сообщество, локализующееся как на твердых, так и в мягких тканях полости рта в неподвижных биопленках. Одна из предполагаемых ролей микробиома полости рта – тесная связь с иммунной системой – связана с его способностью стимулировать воспалительную активность, что приводит к локальному увеличению воспалительного цитокина IL-1 $\beta$ . На других участках, таких как слизистая оболочка легких или влагалища, роль комменсалов в тканевом иммунитете остается в значительной степени неизвестной. В отсутствие комменсалов количество инфильтрирующих Th2-лимфоцитов и эозинофилов повышается, а состав и статус активации ДК легких изменяется во время воспаления дыхательных путей. Кроме того, интраназальное праймирование живыми или инактивированными лактобациллами может ослабить местные реакции, тем самым защищая от заражения вирусами. Эти результаты согласуются с предположением о том, что комменсальные бактерии в большинстве тканей могут регулировать порог активации, необходи-

мый для адекватного иммунного ответа. Тем не менее несмотря на растущее число исследований, которые связывают дисбиоз в различных участках ткани с такими патологиями, как псориаз, атопический дерматит и астма, мало что известно о влиянии этих уникальных микробных сообществ на контроль тканеспецифического иммунитета [39]. Тем не менее, основываясь на нашем понимании специализации тканей, мы можем постулировать, что эти уникальные микробные сообщества сосуществуют с хозяином, чтобы точно настроить уникальную среду каждого участка ткани.

### **Роль микробиоты в патогенезе инфекции: случайный патоген**

Как уже было отмечено ранее, патогенность большинства микробов является контекстуальным состоянием. В этой связи, из-за адьювантной способности микробиоты, инфекции, возникающие в местах, колонизированных комменсалами, в некоторых случаях могут рассматриваться как ко-инфекции. И при этом нормальные составляющие микробиоты нередко являются основным виновником повреждения тканей. Т.е. тканевые резидентные симбионты, которые должны обеспечивать иммунологическую и экологическую защиту против проникновения болезнетворных микроорганизмов, в некоторых случаях могут принимать участие в передаче патогенов.

Одна из иллюстраций участия резидентной микробиоты в развитии и выживании патогенных микроорганизмов – инфицирование нематодой *Trichuris muris*. В этом контексте инкубация яиц в толстой кишке происходила только при плотном контакте с бактериями, что позволяет предположить, что микрофлора обеспечивает критические сигналы для правильного течения жизненного цикла кишечных тропических нематод [40, 41]. По сути, эта про-инфекционная роль микробиоты представляет собой новую функцию, основа которой – участие в передаче различных патогенов, включая вирусы. Например, полиовирус зависит от микробиоты для эффективной репликации, эффект, который может быть хотя бы частично связан со способностью вируса связываться с кардинальными микробными продуктами, такими как ЛПС. Аналогично, способность вируса опухоли молочной железы мышей связываться с ЛПС, полученным комменсальным путем, способствует передаче вируса через слизистую оболочку посредством индукции регуляторного цитокина IL-10. Такие эффекты приводят к состоянию иммунологической невосприимчивости к вирусному антигену, которое способствует передаче вируса [42].

Таким образом, объяснение передачи патогенов, или стимулирующее вирулентность действие микробиоты, базируется на анализе микробных продукты, таких как ЛПС. Это позволяет предположить, что и вирус, и нематоды могли эволюционировать в обход комменсальных популяционных сдвигов, используя микробные производные – метаболиты и компоненты. Это предполагает, что, хотя манипулирование микробиотой может представлять собой эффективный способ изменения иммунитета к патогенам, эта стратегия вряд ли будет иметь глобальные последствия для передачи патогенов. Связано это с плейотропным эффектом микробиоты в индукции регуляторных путей, метаболизма хозяина и

функции ткани. Поэтому большое количество патогенов, передаваемых через слизистую оболочку или использующих богатые комменсалами среды обитания, эволюционировали, чтобы извлечь выгоду из сложного взаимодействия хозяина со своей микробиотой. Кроме того, первичное воздействие патогена в коже, легких и ЖКТ, вероятно, происходит в контексте гораздо более широкой реакции против бактерий.

### **Взаимосвязь диеты, микробиоты и иммунной системы**

Иммунная система не только контролируется микробиотой, но и чрезвычайно чувствительна к рациону питания хозяина. В настоящее время существуют данные о разнонаправленной взаимосвязи диеты, иммунной системы и микробиоты. Диетический контроль иммунных клеток опосредуется как метаболическими потребностями, так и непосредственным действием пищевых метаболитов. Например, метаболит витамина А, ретиноевая кислота, напрямую контролирует способность лимфоцитов реагировать на антиген и мигрировать в ЖКТ [43]. Кроме того, пищевые ароматических углеводов из овощей семейства крестоцветных являются важными сигналами для развития GALT-системы и иммунных реакций [44]. Диета оказывает глубокое и высокодинамичное влияние на состав и функцию микробиоты. Например, на фоне рациона с высоким содержанием жиров изменяются количественно-качественные характеристики микробиоты в сторону штаммов, которые не только влияют на утилизацию энергии, но и изменяют иммунитет и увеличивают тяжесть таких состояний, как колит [45]. Дефицит нутриентов также меняет композицию комменсального сообщества. Например, витамин А, который необходим для индукции защитного иммунитета, оказывает глубокое влияние на состав микробиоты [46]. Кроме того, непосредственно иммунная система может напрямую влиять на потребление пищи. Например, у экспериментальной модели с отсутствием В-клеток, наблюдается дефицит усвоения пищи. И наоборот, при дефиците рецептора бактериального флагеллина TLR5 наблюдается дисбиоз, который приводит к увеличению массы тела и развитию метаболического синдрома [47, 48].

### **Концепция таргетных пробиотиков**

С терапевтической точки зрения прежнее наивное представление о пробиотиках «один размер подходит всем» (one-size-fits-all) в настоящее время эволюционирует в сторону подхода, ориентированного на человека и болезнь [49]. Микробиом при этом воспринимается как некий «сигнальный узел» (реле, буфер, интерфейс), интегрирующий сигналы окружающей среды и эндогенные сигналы, влияющие как на физиологические проявления (здоровье), так и на манифестацию заболеваний человека [50].

Происходит кардинальное изменение концепции пробиотикотерапии: от эмпирических схем применения пробиотиков по принципу «один размер подходит всем» – к персонализированному подходу с использованием **таргетных пробиотиков** с клинически доказанной эффективностью и безопасностью.



Здесь мы впервые хотим дать научное определение термина «таргетные пробиотики», используемого авторами статьи с 2017 г. «Таргетный» (англ. target – мишень, цель) в настоящем контексте подразумевает, прежде всего, наличие конкретной терапевтической мишени для каждого пробиотика. Мишени для таргетных пробиотиков могут быть самые различные – от молекулярных, клеточных, тканевых и органных структур организма человека до микроорганизмов и биопленок, связанных с этиопатогенезом заболевания [51].

Итак, под **таргетными пробиотиками** мы понимаем «безопасные, идентифицируемые на уровне штамма живые микроорганизмы с установленными или предполагаемыми терапевтическими мишенями, которые, будучи введенными в организм хозяина и обладая иммунорегуляторными, метаболическими, микробиом-модулирующими и иными эффектами, способны оказать конкретное положительное влияние на состояние здоровья хозяина (терапевтическое или профилактическое), подтвержденное в рандомизированных клинических исследованиях».

Пробиотики, мишенью которых является ось «микробиота – кишечник – иммунная система» (так называемые **иммунобиотики**), могут служить примером таргетных пробиотиков. Например, пробиотик на основе *Lactobacillus plantarum* DR7 уменьшал выраженность и частоту симптомов при инфекциях верхних дыхательных путей за счет улучшения параметров воспаления и иммуномодулирующих эффектов (уменьшение уровня провоспалительных цитокинов IFN- $\gamma$  и фактора некроза опухоли- $\alpha$ , повышение уровня противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10, снижение уровня перекисного окисления липидов и окислительного стресса, более высокая экспрессия CD44 и CD117 в плазме) по результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [52, 53]. Новый противовирусный иммунобиотик *Clostridium butyricum* S-45-5 уменьшал репликацию вируса гриппа А (PR8), вируса болезни Ньюкасла (NDV) и вируса простого герпеса (HSV) в клетках RAW264.7 *in vitro* за счет индукции противовирусных генов и секреции интерферонов и цитокинов. В экспериментальном исследовании *in vivo* *C. butyricum* S-45-5 продемонстрировал профилактическое действие в отношении летальных доз высокопатогенных подтипов гриппа А у мышей (H1N1, H3N2 и H9N2) [54]. Назальные иммунобиотики на основе штаммов *Lactiplantibacillus plantarum* MPL16 и CRL1506 значительно повышали устойчивость клеток респираторного эпителия к коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, модулируя продукцию IFN- $\beta$ , IL-6, CXCL8, CCL5 и CXCL10, а также экспрессию IFNAR2, DDX58, Mx1 и OAS1 [55], а иммунобиотики *Limosilactobacillus fermentum* UCO-979C и *Lacticaseibacillus rhamnosus* UCO-25A рассматриваются как потенциальная профилактическая альтернатива при инфекции COVID-19 [56].

В качестве примера таргетных пробиотических продуктов можно привести цикл работ, посвященный изучению эффективности кисломолочных продуктов детского питания, обогащенных пробиотиками, как средства профилактики ряда патологий в этой возрастной группе. Так, при изучении влияния йогурта питьевого «ФрутоНяня», обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей от 8 до 18 мес. было пока-

зано, что его ежедневное употребление в течение 12 нед. после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции стимулировало синтез IgA и лизоцима по сравнению с группой контроля [57, 58].

В контексте создания пробиотических продуктов детского питания особый интерес представляет поиск новых штаммов, обладающих лечебно-профилактическим действием, в частности точкой приложения которых служит иммунная система. Так, группой российских ученых в рамках изучения ассоциативного симбиоза были установлены особенности протеома, метаболома и биологических свойств конкретных штаммов бифидобактерий, которые и определяют их функциональную активность, особенности взаимодействия с ассоциативными микросимбионтами и интеграцию с организмом хозяина. Было установлено, что первичная дискриминация «чужеродного материала» бифидобактериями – инициальный этап последующего «сигналинга» в регуляции иммунного гомеостаза хозяина. Дальнейшие этапы регуляции, как уже было отменено ранее, осуществляются через ДК непосредственно бифидобактериями, их метаболитами с последующим воздействием на дифференцировку наивных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и поддержанием оптимального цитокинового баланса кишечного биотопа человека [35, 37]. Были выделены, идентифицированы и определены биологические свойства бифидобактерий (в т.ч. их влияния на цитокины), выявлены уникальные штаммы видов *Bifidobacterium bifidum* ICIS-310 и *Bifidobacterium longum* ICIS-505 с выраженной иммуномодулирующей активностью [59, 60]. Полногеномное секвенирование показало отсутствие генов патогенности у выявленных культур бифидобактерий [61]. На основе штаммов *B. bifidum* ICIS-310 и *B. longum* ICIS-505 была создана биосовместимая пробиотическая композиция, подавляющая биопленки бактерий и грибов, обладающая селективным антимикробным и антиперсистентным действием (антагонизм против патогенов, синергизм в отношении «своей», нормальной микрофлоры) и проявляющая противовоспалительный и регенераторный эффект, регулируя цитокиновый профиль (на модели лабораторных животных). Предварительные исследования показали, что сокультивирование в молоке 2,5%-й жирности созданной композиции бифидобактерий с традиционными производственными штаммами, применяемыми в производстве кисломолочных продуктов, не изменяло качество (органолептические свойства) продукта (йогурт) и количество пробиотических и заквасочных микробных культур. Численность микроорганизмов (заквасочные культуры и композиция штаммов бифидобактерий) стабильно сохраняли жизнеспособность на протяжении 7 дней культивирования на уровне не менее 1·10<sup>7</sup> КОЕ/мл (неопубликованные данные). Полученные результаты открывают перспективу создания здоровьесберегающих технологий, а также импортозамещения пробиотической продукции.

Таким образом, учитывая взаимозависимость рациона питания, иммунной системы и микробиоты, важной задачей в ближайшем будущем будет разработка экспериментальных стратегий, направленных на определение регуляторов питания в этой сложной и взаимозависимой сети.

## Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

## Financial support

No financial support has been provided for this work.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

## Литература / References

1. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014 Mar 27;157(1):121-41. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011
2. Kijner S, Cher A, Yassour M. The Infant Gut Commensal *Bacteroides dorei* Presents a Generalized Transcriptional Response to Various Human Milk Oligosaccharides. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Mar 18;12:854122. DOI: 10.3389/fcimb.2022.854122
3. Perez BC, Bacotti JK, Peters KP, Vollmer TR. An extension of commonly used toilet-training procedures to children with autism spectrum disorder. *J Appl Behav Anal*. 2020 Sep;53(4):2360-2375. DOI: 10.1002/jaba.727
4. Hueriga Encabo H, Grey W, Garcia-Albornoz M, Wood H, Ulferts R, Aramburu IV, et al. Human Erythroid Progenitors Are Directly Infected by SARS-CoV-2: Implications for Emerging Erythropoiesis in Severe COVID-19 Patients. *Stem Cell Reports*. 2021 Mar 9;16(3):428-436. DOI: 10.1016/j.stemcr.2021.02.001
5. Kollmann T, Stoeckmann C, Niemand T. A configurational approach to entrepreneurial orientation and cooperation explaining product/service innovation in digital vs. non-digital startups. *Journal of Business Research*. 2019 Oct 125(1). DOI: 10.1016/j.jbusres.2019.09.041
6. Navabi N, Whitt J, Wu SE, Woo V, Moncivaiz J, Jordan MB, Vallance BA, et al. Epithelial Histone Deacetylase 3 Instructs Intestinal Immunity by Coordinating Local Lymphocyte Activation. *Cell Rep*. 2017 May 9;19(6):1165-1175. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.04.046
7. de Jong RJ, Ohnmacht C. Defining Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease. *Immunity*. 2019 Jan 15;50(1):8-10. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.028
8. Gancarcikova S, Lauko S, Hrcakova G, Andrejckakova Z, Hajduckova V, Madar M, et al. Innovative Animal Model of DSS-Induced Ulcerative Colitis in Pseudo Germ-Free Mice. *Cells*. 2020 Dec 1;9(12):2571. DOI: 10.3390/cells9122571
9. Rochereau N, Roblin X, Michaud E, Gayet R, Chanut B, Jospin F, et al. NOD2 deficiency increases retrograde transport of secretory IgA complexes in Crohn's disease. *Nat Commun*. 2021 Jan 11;12(1):261. DOI: 10.1038/s41467-020-20348-0
10. McGuckin MA, Lindén SK, Sutton P, Florin TH. Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nat Rev Microbiol*. 2011 Apr;9(4):265-78. DOI: 10.1038/nrmicro2538
11. Hooper LV, Macpherson AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat Rev Immunol*. 2010 Mar;10(3):159-69. DOI: 10.1038/nri2710
12. Kogut MH, Lee A, Santin E. Microbiome and pathogen interaction with the immune system. *Poult Sci*. 2020 Apr;99(4):1906-1913. DOI: 10.1016/j.psj.2019.12.011
13. Wu HJ, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes*. 2012 Jan-Feb;3(1):4-14. DOI: 10.4161/gmic.19320
14. Pfister SP, Schären OP, Beldi L, Printz A, Notter MD, Mukherjee M, et al. Uncoupling of invasive bacterial mucosal immunogenicity from pathogenicity. *Nat Commun*. 2020 Apr 24;11(1):1978. Erratum in: *Nat Commun*. 2021 Jan 29;12(1):798. DOI: 10.1038/s41467-020-15891-9
15. Chen B, Chen H, Shu X, Yin Y, Li J, Qin J, et al. Presence of Segmented Filamentous Bacteria in Human Children and Its Potential Role in the Modulation of Human Gut Immunity. *Front Microbiol*. 2018 Jun 29;9:1403. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01403
16. Lyu M, Suzuki H, Kang L, Gaspal F, Zhou W, Goc J, et al; JRI Live Cell Bank; Shen Z, Fox JG, Sockolow RE, Laufer TM, Fan Y, Eberl G, et al. ILC3s select microbiota-specific regulatory T cells to establish tolerance in the gut. *Nature*. 2022 Oct;610(7933):744-751. DOI: 10.1038/s41586-022-05141-x
17. Zhou L, Zhou W, Joseph AM, Chu C, Putzel GG, Fang B, et al. Group 3 innate lymphoid cells produce the growth factor HB-EGF to protect the intestine from TNF-mediated inflammation. *Nat Immunol*. 2022 Feb;23(2):251-261. DOI: 10.1038/s41590-021-01110-0
18. Zhou W, Zhou L, Zhou J; JRI Live Cell Bank; Chu C, Zhang C, Sockolow RE, Eberl G, Sonnenberg GF. ZBTB46 defines and regulates ILC3s that protect the intestine. *Nature*. 2022 Sep;609(7925):159-165. DOI: 10.1038/s41586-022-04934-4
19. Joudi AM, Reyes Flores CP, Singer BD. Epigenetic Control of Regulatory T Cell Stability and Function: Implications for Translation. *Front Immunol*. 2022 Mar 2;13:861607. DOI: 10.3389/fimmu.2022.861607
20. Han Z, Ma K, Tao H, Liu H, Zhang J, Sai X et al. A Deep Insight Into Regulatory T Cell Metabolism in Renal Disease: Facts and Perspectives. *Front Immunol*. 2022 Feb 17;13:826732. DOI: 10.3389/fimmu.2022.826732
21. Shan Z, Li Y, Zong G, Guo Y, Li J, Manson JE, et al. Rotating night shift work and adherence to unhealthy lifestyle in predicting risk of type 2 diabetes: results from two large US cohorts of female nurses. *BMJ*. 2018 Nov 21;363:k4641. DOI: 10.1136/bmj.k4641
22. Klebanoff CA, Rosenberg SA, Restifo NP. Prospects for gene-engineered T cell immunotherapy for solid cancers. *Nat Med*. 2016 Jan;22(1):26-36. DOI: 10.1038/nm.4015
23. Meyer F, Fritz A, Deng ZL, Koslicki D, Lesker TR, Gurevich A, et al. Critical Assessment of Metagenome Interpretation: the second round of challenges. *Nat Methods*. 2022 Apr;19(4):429-440. DOI: 10.1038/s41592-022-01431-4
24. Contijoch EJ, Britton GJ, Yang C, Mogno I, Li Z, Ng R, et al. Gut microbiota density influences host physiology and is shaped by host and microbial factors. *Elife*. 2019 Jan 22;8:e40553. DOI: 10.7554/eLife.40553
25. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016 Jun 2;165(6):1332-1345. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041
26. Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, Smith L, Bouladoux N, Weingarten RA, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science*. 2013 Nov 22;342(6161):967-70. DOI: 10.1126/science.1240527
27. Lee SC. mSphere of Influence: the Mycobiota in Human Health and Disease. *mSphere*. 2020 Jan 22;5(1):e00974-19. DOI: 10.1128/mSphere.00974-19
28. Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol*. 2013 Nov;13(11):790-801. DOI: 10.1038/nri3535
29. Новикова ВП, Гурова ММ, Хавкин АИ. Кишечная микробиота как регулятор работы органов и систем человека: руководство для врачей. Москва. ГЭОТАР-Медиа, 2024. / Novikova VP, Gurova MM, Khavkin AI. Intestinal microbiota as a regulator of the work of human organs and systems: a guide for doctors. Moscow. Publ: GEOTAR-Media, 2024. DOI: 10.33029/9704-8174-5-IMR-2024-1-344 (In Russian).
30. Бельмер СВ, Разумовский АЮ, Хавкин АИ. Детская гастроэнтерология. Национальное руководство. Москва. ГЭОТАР-Медиа, 2022. / Belmer SV, Razumovsky AYU, Khavkin AI. Children's gastroenterology. National manual. Moscow. Publ: GEOTAR-Media, 2022. DOI: 10.33029/9704-6990-3-GAS-2022-1-856 (In Russian).
31. Бельмер СВ, Разумовский АЮ, Хавкин АИ. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Москва. ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2019. /



- Belmer SV, Razumovsky AYu, Khavkin AI. Intestinal microbiota in children: norm, disorders, correction. Moscow. Publ: Publishing House "MEDPRACTICA-M", 2019 (In Russian).
32. Бельмер СВ, Разумовский АЮ, Хавкин АИ. Болезни кишечника у детей. Москва. ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2018. / Belmer SV, Razumovsky AYu, Khavkin AI. Diseases of the intestine in children. Moscow. Publ: Publishing House «MEDPRACTICA-M», 2018 (In Russian).
33. Карпеева ЮС, Новикова ВП, Хавкин АИ. Микробиота и болезни человека. Вопросы диетологии. 2020; 10(4): 45–53. / Karpeeva YuS, Novikova VP, Khavkin AI. Microbiota and human diseases. Vopr. dietol. (Nutrition). 2020;10(4): 45–53. DOI: 10.20953/2224-5448-2020-4-45-53 (In Russian).
34. Hedblom GA, Reiland HA, Sylte MJ, Johnson TJ, Baumler DJ. Segmented Filamentous Bacteria – Metabolism Meets Immunity. Front Microbiol. 2018 Aug 24;9:1991. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01991
35. Molloy MJ, Grainger JR, Bouladoux N, Hand TW, Koo LY, Naik S, et al. Intraluminal containment of commensal outgrowth in the gut during infection-induced dysbiosis. Cell Host Microbe. 2013 Sep 11;14(3):318-28. DOI: 10.1016/j.chom.2013.08.003
36. Thorsson V, Gibbs DL, Brown SD, Wolf D, Bortone DS, Ou Yang TH, et al; Cancer Genome Atlas Research Network; Lazar AJ, Serody JS, Demicco EG, Disis ML, Vincent BG, Shmulevich I. The Immune Landscape of Cancer. Immunity. 2018 Apr 17;48(4):812-830.e14. Erratum in: Immunity. 2019 Aug 20;51(2):411-412. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.03.023
37. Bailey MH, Tokheim C, Porta-Pardo E, Sengupta S, Bertrand D, Weerasinghe A, et al; MC3 Working Group; Cancer Genome Atlas Research Network; Lawrence MS, Godzik A, Lopez-Bigas N, Stuart J, Wheeler D, Getz G, et al. Comprehensive Characterization of Cancer Driver Genes and Mutations. Cell. 2018 Apr 5;173(2): 371-385.e18. Erratum in: Cell. 2018 Aug 9;174(4):1034-1035. DOI: 10.1016/j.cell.2018.02.060
38. Liu Y, Sethi NS, Hinoue T, Schneider BG, Cherniack AD, Sanchez-Vega F, et al; Cancer Genome Atlas Research Network; Thorsson V, Bass AJ, Laird PW. Comparative Molecular Analysis of Gastrointestinal Adenocarcinomas. Cancer Cell. 2018 Apr 9;33(4):721-735.e8. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.010
39. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. N Engl J Med. 2017 Sep 21;377(12):1119-1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
40. Roca-Barcelo A, Douglas P, Fecht D, Sterrantino AF, Williams B, Blangiardo M, et al. Risk of respiratory hospital admission associated with modelled concentrations of *Aspergillus fumigatus* from composting facilities in England. Environ Res. 2020 Apr;183:108949. DOI: 10.1016/j.envres.2019.108949
41. Khan WI, Blennerhasset PA, Varghese AK, Chowdhury SK, Omsted P, Deng Y, et al. Intestinal nematode infection ameliorates experimental colitis in mice. Infect Immun. 2002 Nov;70(11):5931-7. DOI: 10.1128/IAI.70.11.5931-5937.2002
42. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. N Engl J Med. 2017 Jun 8;376(23):2211-2222. DOI: 10.1056/NEJMoa1613210
43. Hall ET, Dillard ME, Stewart DP, Zhang Y, Wagner B, Levine RM, et al. Cytoneme delivery of Sonic Hedgehog from ligand-producing cells requires Myosin 10 and a Dispatched-BOC/CDON co-receptor complex. Elife. 2021 Feb 11;10:e61432. DOI: 10.7554/eLife.61432
44. Yu E, Sharma S. Cystic Fibrosis. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.



## Кисломолочные продукты «ФрутоНяня»

- ✓ Содержат природный кальций и пробиотики<sup>1</sup>.
- ✓ В составе только натуральные ингредиенты. Без искусственных добавок.
- ✓ Однокомпонентные вкусы, без добавления сахара - для первого знакомства с кисломолочными продуктами<sup>2</sup>.
- ✓ Фруктовые и ягодные вкусы будут способствовать расширению рациона.



<sup>1</sup> Вид пробиотической культуры зависит от вида кисломолочного продукта «ФрутоНяня».

<sup>2</sup> Биоворог «ФрутоНяня» без добавленного сахара, биолакт «ФрутоНяня» без добавления сахара – для первого знакомства с кисломолочными продуктами «ФрутоНяня». Содержат природные сахара.

Исследование игуртов «ФрутоНяня» проведено Обществом детских гастроэнтерологов, нутрициологов и гепатологов в 2018 г. При регулярном употреблении детьми старше 8 месяцев. Хранение кисломолочных продуктов требует соблюдения температурного режима и условий, указанных на индивидуальной упаковке продукта. Лучшим для младенца является грудное вскармливание. Необходима консультация специалиста. Сведения о возрастных ограничениях применения продукции «ФрутоНяня» указаны на индивидуальной упаковке. BB-12<sup>®</sup>, CHR. HANSEN BB-12<sup>®</sup> принадлежит Chr. Hansen (A/S). Информация для специалистов. Реклама.

45. Klionsky DJ, Abdel-Aziz AK, Abdelfatah S, Abdellatif M, Abdoli A, Abel S, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4<sup>th</sup> edition)1. *Autophagy*. 2021 Jan;17(1):1-382. DOI: 10.1080/15548627.2020.1797280
46. Woodworth MH. mSphere of Influence: Microbiome-Associated Phenotypes Are Modifiable. *mSphere*. 2020 Jul 1;5(4):e00508-20. DOI: 10.1128/mSphere.00508-20
47. Seekatz AM. mSphere of Influence: Translating Gut Microbiome Studies To Benefit Human Health. *mSphere*. 2020 Jul 8;5(4):e00592-20. DOI: 10.1128/mSphere.00592-20
48. Carbonetto B, Fabbro MC, Sciara M, Seravalle A, Méjico G, Revale S, et al. Human Microbiota of the Argentine Population – A Pilot Study. *Front Microbiol*. 2016 Feb 1;7:51. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00051
49. Veiga P, Suez J, Derrien M, Elinav E. Moving from probiotics to precision probiotics. *Nat Microbiol*. 2020 Jul;5(7):878-880. DOI: 10.1038/s41564-020-0721-1
50. Puschhof J, Elinav E. Human microbiome research: Growing pains and future promises. *PLoS Biol*. 2023 Mar 17;21(3):e3002053. DOI: 10.1371/journal.pbio.3002053
51. Sitkin S, Pokrotnieks J. Targeted Probiotics Against Bacterial-Fungal Biofilms: A New Concept Seems to Bring Us Closer to Microbiome-modulating Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2023 Nov 2;29(11):e40-e41. DOI: 10.1093/ibd/izad209
52. Chong HX, Yusoff NAA, Hor YY, Lew LC, Jaafar MH, Choi SB, et al. *Lactobacillus plantarum* DR7 improved upper respiratory tract infections via enhancing immune and inflammatory parameters: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dairy Sci*. 2019 Jun;102(6):4783-4797. DOI: 10.3168/jds.2018-16103
53. Altadill T, Espadaler-Mazo J, Liang MT. Effects of a Lactobacilli Probiotic on Reducing Duration of URTI and Fever, and Use of URTI-Associated Medicine: A Re-Analysis of a Randomized, Placebo-Controlled Study. *Microorganisms*. 2021 Mar 4;9(3):528. DOI: 10.3390/microorganisms9030528
54. Chathuranga K, Shin Y, Uddin MB, Paek J, Chathuranga WAG, Seong Y, et al. The novel immunobiotic *Clostridium butyricum* S-45-5 displays broad-spectrum antiviral activity *in vitro* and *in vivo* by inducing immune modulation. *Front Immunol*. 2023 Oct 10;14:1242183. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1242183
55. Islam MA, Albarracin L, Tomokiyo M, Valdez JC, Sacur J, Vizoso-Pinto MG, et al. Immunobiotic Lactobacilli Improve Resistance of Respiratory Epithelial Cells to SARS-CoV-2 Infection. *Pathogens*. 2021 Sep 15;10(9):1197. DOI: 10.3390/pathogens10091197
56. Valdebenito-Navarrete H, Fuentes-Barrera V, Smith CT, Salas-Burgos A, Zuniga FA, Gomez LA, et al. Can Probiotics, Particularly *Limosilactobacillus fermentum* UCO-979C and *Lacticaseibacillus rhamnosus* UCO-25A, Be Preventive Alternatives against SARS-CoV-2? *Biology (Basel)*. 2023 Feb 28;12(3):384. DOI: 10.3390/biology12030384
57. Хавкин АИ, Ковтун ТА, Макаркин ДВ, Федотова ОБ. Кисломолочные продукты и здоровье ребенка. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(6):155-165. / Khavkin AI, Kovtun TA, Makarkin DV, Fedotova OB. Fermented Milk Products and Child Health. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2020;65(6):155-165. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-155-165 (In Russian).
58. Хавкин АИ, Федотова ОБ, Волынец ГВ, Кошкарлова ЮА, Пенкина НА, Комарова ОН. Результаты проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности йогурта, обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей раннего возраста, перенесших острую респираторную инфекцию. *Вопросы детской диетологии*. 2019;17(1):29-37. / Khavkin AI, Fedotova OB, Volynets GV, Koshkarova YuA, Penkina NA, Komarova ON. The results of a prospective comparative openlabel randomised study of the effectiveness of a probiotic- and prebiotic-fortified yogurt in small children after an acute respiratory infection. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2019;17(1):29-37. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37 (In Russian).
59. Ivanova EV, Bekpergenova AV, Perunova NB, Andryuschenko SV, Bondarenko TA, Bukharin OV. Genome Sequence Data of *Lactobacillus ruminis* ICIS-540, Isolated from the Intestine of a Healthy Woman. *Microbiol Resour Announc*. 2020 Dec 3;9(49):e00900-20. DOI: 10.1128/MRA.00900-20
60. Andryuschenko SV, Ivanova EV, Perunova NB, Bukharin OV. Genome Sequence and Biochemical Properties of *Bifidobacterium longum* Strain ICIS-505, Isolated from the Intestine of a Healthy Woman. *Microbiol Resour Announc*. 2019 Aug 15;8(33):e00491-19. DOI: 10.1128/MRA.00491-19
61. Andryuschenko SV, Ivanova EV, Perunova NB, Zdvizhkova IA, Bekpergenova AV, Bukharin OV. Draft Genome Sequence of *Bifidobacterium bifidum* Strain ICIS-310, Isolated from the Feces of a Healthy 5-Year-Old Child from Orenburg, Russia. *Microbiol Resour Announc*. 2018 Nov 8;7(18):e01271-18. DOI: 10.1128/MRA.01271-18

**Информация о соавторах:**

Ситкин Станислав Игоревич, кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательской группы эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М.Рысса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова  
ORCID: 0000-0003-0331-0963

**Information about co-authors:**

Stanislav I. Sitkin, MD, PhD, Head of the Epigenetics & Metagenomics Research Group of the Institute of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre, Associate Professor of the S.M.Ryssa Department of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics of the I.I.Mechnikov North-Western State Medical University  
ORCID: 0000-0003-0331-0963