

С.В. Ильина

Иркутский государственный медицинский университет, Российская Федерация

Роль комменсальных микроорганизмов в формировании иммунной системы у детей, и новые возможности использования пробиотиков

Contacts:

Svetlana Il'ina, Doctor of Medical Science, head of a chair of children infectious diseases of the State Educational Government-Financed Institution of the higher vocational education "Irkutsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Address: Krasnogo Vosstaniya St., 1, Irkutsk, 664000, **Tel.:** (3952) 24-38-25, **e-mail:** dr_ilina@yahoo.com

Article received: 20.02.2014, **Accepted for publication:** 25.04.2014

Микроорганизмы, населяющие кожные покровы и слизистые оболочки человека, многочисленны и разнообразны. Одной из функций микробиоты является модуляция деятельности иммунной системы, при этом участие микроорганизмов в формировании иммунной системы ребенка начинается на этапе внутриутробного развития. Первичная колонизация, происходящая в постнатальном периоде, зависит от влияния многих факторов, в первую очередь от вида вскармливания. В числе других причин, влияющих на формирование микрофлоры организма, рассматривают факторы, связанные с современным образом жизни. В этой области опубликован ряд научных трудов, развивающих концепцию «гигиенической теории», связывающей рост аллергических и аутоиммунных болезней со снижением контактов макроорганизма с микроорганизмами в детском возрасте. Таким образом, представляет значительный научный и практический интерес применение пробиотических микробов с целью модуляции иммунной системы и уменьшения негативного влияния факторов, угнетающих собственную микрофлору организма или мешающих ее становлению. В связи с этим наиболее перспективным для детей является применение *Bifidobacterium*, которые доминируют в стуле младенцев, находящихся на грудном вскармливании, и имеют наиболее высокий уровень безопасности. Ряд научных исследований демонстрирует доказанную эффективность пробиотических препаратов в профилактике острых инфекций дыхательных путей и в профилактике и лечении аллергологической патологии у детей. Представленный обзор литературы включает анализ научных публикаций, посвященных роли микрофлоры в формировании иммунной системы ребенка, и возможности применения пробиотиков в области иммунокоррекции.

Ключевые слова: дети, пробиотики, иммунитет.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (2): 20–27)

Возрастные аспекты формирования противoinфекционной защиты не только были и остаются одним из наиболее популярных предметов для научных исследований, но и вызывают неизменный практический интерес у врачей-педиатров, поскольку число часто

болеющих детей не имеет тенденции к уменьшению, а вопрос о возможности эффективного воздействия на эту проблему все еще остается открытым. Одна из ступеней, ведущих к расшифровке механизмов становления иммунитета, — это понимание связи между кишечной

S.V. Il'ina

Irkutsk State Medical University, Russian Federation

Commensal Microorganisms in Development of the Children Immune System and New Facilities of Probiotics Usage

Numerous and various microorganisms inhabit human skin and mucous membranes. One of the functions of the microbiota is modulation of the immune system, and microorganisms begin to participate in development of children immune system at the pre-natal state. Initial colonization which takes place during post-natal period depends on many factors, type of nutrition being the most important of them. The other factors associated with the modern mode of life are considered to influence the process of organism microflora formation. A number of articles considering «hygienic theory» which relate the increase of allergic and autoimmune disorders with lower level of contact of the macroorganism with microorganisms in childhood have been published in this field. Thus, usage of probiotics in order to modulate the immune system and decrease the negative effects of various factors depressing the microflora of the organism of interfering its formation is of a great scientific and practical interest. Due to this fact the most prospective for children is usage of *Bifidobacterium* which predominate in stool of breast-fed infants and have the highest level of safety. A number of scientific studies demonstrate the established efficacy of probiotics in prophylaxis of acute respiratory tract infections and treatment of allergic disorders in children. The represented review contains analysis of scientific articles covering issues of microflora role in formation of children immune system and possibilities of probiotics usage in immunocorrection.

Key words: children, probiotics, immunity.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (2): 20–27)

микрофлорой и иммунной системой хозяина. Указанное направление получило значительное развитие в последние годы, результатом которого стала возможность воздействия на функциональное становление иммунной системы ребенка пробиотическими препаратами.

Интерес многих исследователей вызывает сам факт существования симбиоза организма млекопитающего и населяющих его микробных клеток, число которых в 100 раз превышает число клеток хозяина. Конгломерат из клеток хозяина и микроорганизмов вполне позволяет использовать термин «суперорганизм» [1]. При этом в центре внимания исследователей оказываются механизмы, делающие возможным такое сосуществование, пути взаимодействия отдельных компонентов этого «суперорганизма», взаимоотношение микроорганизмов с иммунной системой хозяина.

Разъяснению этого вопроса в большой степени способствовали эксперименты с гнотобиологическими моделями. Гнотобиология (от греч. *gnotos* — известный, *bios* — жизнь) — это наука, занимающаяся изучением животных, свободных от микроорганизмов, либо заселенных отдельными видами микроорганизмов. Изучение гнотобиологических животных показало, что жизнь млекопитающих в стерильных условиях возможна, однако их перенос в обычные условия без предшествующей адаптации приводит к быстрой гибели от септического шока. Эти животные иммунологически инертны, их лимфоидные органы атрофичны, пролиферативная активность в лимфоидных фолликулах полностью отсутствует, слизистая оболочка кишечника

истончена, выработка муцина и ферментативная активность также снижены, отсутствует способность к формированию оральной толерантности. Эксперименты, связанные с заселением кишечника безмикробных животных отдельными видами микроорганизмов, наглядно демонстрируют роль бактерий в модуляции иммунной системы. Так, например, в недавнем исследовании были показаны индукция CD4+ Т-хелперных клеток (подтип T_{H17}), продуцирующих цитокины интерлейкин (ИЛ) 22 и 17, и T_{H17} -опосредованная индукция дендритных клеток у мышей, моноколонизированных сегментированными филоментозными бактериями. Это исследование, как и другие подобные, позволило связать изменения в микробиоте кишечника (дисбиоз) с патогенезом воспалительных заболеваний кишечника, системной красной волчанкой, рассеянным склерозом, псориазом, ревматоидным артритом [2].

Работы, посвященные изучению роли микроорганизмов в формировании иммунной системы хозяина, весьма многочисленны. При этом имеются исследования, проведенные не только с использованием лабораторных животных, но и *in vitro*, либо при участии людей. Большая часть этих исследований касается кишечной микрофлоры, которая наиболее многочисленна, а иммунная система кишечника по массе иммунокомпетентных клеток значительно превышает иммунную систему других покровных тканей. А.М. O'Hara и F. Shanahan [3] назвали кишечную микробиоту «забытым» органом иммунной системы, который участвует в ее функциональном становлении.

Таблица. Влияние кишечных микроорганизмов на формирование иммунной системы

Изменения в иммунной системе, вызванные различными видами микрофлоры	Авторы
Поддержка барьерной функции кишечника, гомеостаза энтероцитов, повышение их выживаемости в условиях действия проапоптотических цитокинов	F. Yan, D.B. Polk [4] J.M. Otte, D.K. Podolsky [5]
Стимуляция фагоцитарной активности макрофагов	H.S. Gill и соавт. [6] Y.H. Sheih и соавт. [7]
Регуляция выработки интерферона γ	H. Bierne и соавт. [8] M.A. Johansson и соавт. [9]
Стимуляция синтеза иммуноглобулинов (в особенности IgA)	A.J. Macpherson [10] H.R. Haghghi и соавт. [11] И.Н. Ручкина и др. [12]
Регуляция синтеза цитокинов	K.M. Lammers и соавт. [13] D. Rachmilewitz и соавт. [14] A.P. Bai и соавт. [15] M.A. Johansson и соавт. [9]
Регуляция функциональной активности Т и В лимфоцитов, NK-клеток	A. Sturm и соавт. [16] T. Ogawa и соавт. [17] K. Takeda и соавт. [18]
Поляризация Т-хелперного ответа в сторону T_{H1} (провоспалительный эффект)	P. Pochard и соавт. [19] G. Prioult и соавт. [20] J. Debarry и соавт. [21]
Поляризация Т-хелперного ответа в сторону T_{H2} (противовоспалительный эффект)	K.W. Moore и соавт. [22] J. McCarthy и соавт. [23] J.A. Pena и соавт. [24]
Активация дендритных клеток и Т-регуляторных клеток	M. Drakes и соавт. [25] A.L. Hart и соавт. [26] H.H. Smits и соавт. [27] B. Evrard и соавт. [28]
Противовоспалительный эффект, опосредованный через супрессию Т лимфоцитов	M. Carol и соавт. [29]

В табл. представлены результаты некоторых исследований, демонстрирующие влияние кишечных микроорганизмов на отдельные процессы в иммунной системе.

Безусловно, в таблицу вошла только малая часть ссылок на исследования, касающиеся влияния микрофлоры на иммунную систему человека. Однако даже на примере этих работ очевидно, что указанное влияние доказано весьма разнообразно и в ряде случаев разнонаправленно [30]. Вопрос касается не только патогенных и непатогенных для человека видов микробов. Однако даже микроорганизмы, получившие название «пробиотики», способны воздействовать на иммунную систему различным образом. В связи с этим весьма логичными выглядят рекомендации Всемирной организации гастроэнтерологии (World Gastroenterology Organization) [31], что результаты исследований, касающиеся эффекта отдельных пробиотических штаммов (или их определенных комбинаций), не могут быть автоматически перенесены на другие штаммы (даже одного микроорганизма) или их комбинации.

Влияние микроорганизмов на развитие иммунной системы, согласно фактам, накопленным к настоящему времени, начинается уже в периоде внутриутробного развития. В частности, выяснена роль пренатального контакта с микрофлорой в патогенезе последующих аллергических заболеваний, или же в их профилактике. Так, В. Schaub и соавт. [32] представили доказательства, что контакт беременной с сельскохозяйственными микроорганизмами может играть роль своеобразной природной иммунотерапии, которая снижает вероятность проявления аллергологической патологии. Возможность модуляции иммунного ответа в результате пренатального контакта с различными микроорганизмами подтверждается также в работах, посвященных изменениям в иммунной системе плода под влиянием контакта матери с домашними животными [33, 34]. Исследователи, изучающие возникновение аллергологической патологии у детей от матерей, получавших антибиотикотерапию, полагают, что эта связь опосредована через изменение состава материнской микрофлоры [35].

М. J. Ege и соавт. [36] показали, что дети, чьи матери в период беременности имели контакт с сельскохозяйственными микроорганизмами, имеют более высокий уровень экспрессии Toll-подобных рецепторов (TLR2, TLR4 и CD14), отвечающих за распознавание грамположительных и грамотрицательных бактерий. Более того, авторами продемонстрировано, что эта связь имеет дозозависимый характер: каждый новый контакт с видами микроорганизмов, встречающихся на фермах, повышал уровень экспрессии Toll-подобных рецепторов у ребенка в 1,16 раза.

Результаты исследований, опубликованных в последние годы, свидетельствуют о том, что в периоде внутриутробного развития плод не находится в стерильной среде, как считалось ранее: наличие бактериальной транслокации микрофлоры из кишечника матери через плаценту в амниотическую полость можно считать доказанным. Современные методы идентификации микроорганизмов или их генетического материала позволили установить наличие в околоплодных водах *Ureaplasma spp.*,

Mycoplasma spp., *Fusobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, при этом микробный пейзаж амниотической полости еще далеко не полностью расшифрован [37]. R. Leon и соавт. [38] выявили, что у беременных с хроническим периодонтитом, из сублингвальных карманов которых был выделен *Porphyromonas gingivalis*, этот же микроорганизм обнаруживался и в амниотической жидкости.

После рождения ребенка на формирование его собственной микрофлоры оказывают влияние разнообразные факторы, основным из которых является вид вскармливания. Вскармливание младенца грудным молоком не просто способствует формированию наиболее полноценной в физиологическом отношении колонизации кишечника, но грудное молоко и молозиво сами непосредственно являются источником некоторых бактерий. Исследования, выполненные в разных странах, показали, что грудное молоко, даже собранное в асептических условиях, нестерильно. В нем установлено наличие следующих микроорганизмов [39]:

- *Lactobacillus spp.* (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus gastricus*, *Lactobacillus vaginalis*, *Lactobacillus animalis*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus oris*);
- *Bifidobacterium spp.* (*Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium catenolatum*);
- *Staphylococcus spp.*, (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hominis*);
- *Streptococcus spp.* (*Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus oris*, *Streptococcus parasanguis*, *Streptococcus lactarius*, *Streptococcus australis*, *Streptococcus gallolyticus*, *Streptococcus vestibularis*);
- *Enterococcus spp.* (*Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus hirae*, *Enterococcus mundtii*);
- *Leuconostoc mesenteroides*, *Leuconostoc citreum*, *Leuconostoc fallax*;
- *Weissella cibaria*, *Weissella confusa*;
- *Ralstonia spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.*, *Bradyrhizobiaceae*, *Sphingomonas*;
- *Rothia mucilaginosus*, *Lactococcus lactis*, *Pediococcus pentosaceus*, *Kocuria rhizophila*, *Propionibacterium acnes*.

Традиционно считалось, что микроорганизмы в грудное молоко попадают с кожных покровов матери либо из полости рта ребенка. Однако было обнаружено, что микробная композиция грудного молока шире, чем просто сумма микроорганизмов кожных покровов и полости рта [40]. Кроме того, из протоков молочной железы выделены и строго анаэробные виды (как, например, бифидобактерии), попадание которых с кожных покровов

маловероятно. В связи с этим было проведено изучение возможного эндогенного пути проникновения кишечной микрофлоры в протоки молочной железы, получившего название энтерально-маммарного пути. Доказано, что дендритные клетки способны проникать через кишечный эпителий, не разрушая структуры энтероцитов [41], а также удерживать некоторое количество жизнеспособных синантропных бактерий в мезентериальных лимфатических узлах [10]. С учетом того, что антигенстимулированные дендритные клетки кишечника перемещаются, распространяясь в отдаленные слизистые оболочки (дыхательные пути, мочеполовой тракт), слюнные и слезные железы, а также в молочные железы кормящих женщин [42], напрашивается предположение о том, что дендритные клетки могут содержать живые кишечные бактерии и попадать в ткань лактирующей молочной железы. Это предположение получило научное обоснование в работах нескольких независимых исследовательских групп [43–46]. Таким образом, к настоящему времени можно считать доказанным, что кишечные бактерии достигают молочной железы путем переноса мононуклеарами, причем процесс этот регулируется гормонами, активируясь в последнем триместре беременности и снижаясь после окончания периода лактации. Соответственно, и содержание бактерий в молозиве/грудном молоке начинает увеличиваться к концу беременности, остается постоянным в период лактации и быстро снижается по завершении грудного вскармливания [39].

Известно, что у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, доминирующей становится бифидофлора, тогда как искусственное вскармливание способствует колонизации кишечника типичными для более старшего возраста энтеробактериями, энтерококками, бактероидами, *Clostridium difficile* [47]. При этом первые бактерии, попадающие в кишечник ребенка, формируют иммунный ответ, делая его благоприятным для собственного выживания и неблагоприятным для других (конкурирующих) видов. Таким образом, очень важным является доминирование бифидобактерий в грудном молоке, т.к. это формирует микробный пейзаж организма на всю последующую жизнь [48].

На конечный результат колонизации кишечника помимо вида вскармливания влияет ряд других факторов: способ родоразрешения, состояние окружающей среды, применение антибиотиков матерью в последнем триместре беременности и ребенком вскоре после рождения, длительная госпитализация ребенка, нахождение новорожденного отдельно от матери, длительная гипербилирубинемия у новорожденного, наличие старших братьев и сестер в семье [49].

В старшем возрасте на состояние микрофлоры ребенка оказывают влияние такие факторы, как прекращение грудного вскармливания, введение прикорма, начало посещения детского дошкольного учреждения (влияние смены привычного питания, стресса), длительные заболевания (особенно связанные с частой и длительной антибиотикотерапией или другой медикаментозной терапией), кишечные инфекции (в особенности частые и длительные), переход на новую, непривычную пищу (например, в путешествии), а также экологические факторы. Помимо

вышеперечисленных в мировой литературе обсуждается еще один фактор — влияние на здоровье человека снижения микробного воздействия, вызванное урбанистической средой обитания. В 1989 г. в *British Medical Journal* была опубликована т.н. гигиеническая гипотеза, объясняющая быстрый рост в XX в. частоты таких аллергических заболеваний, как астма и поллиноз, низким уровнем заболеваемости инфекционными формами патологии (D. P. Strachan [50], G. A. Rook [51], H. Okada [52] и др.). Учитывая интерес, вызванный гигиенической гипотезой в научном мире, и большое число опубликованных по этому поводу научных работ, в настоящее время правильнее говорить о «гигиенической теории», согласно которой отсутствие раннего воздействия инфекционных агентов и сокращение контактов детей с симбиотическими микроорганизмами, подавляя естественное развитие иммунной системы, приводят к дефектам иммунной толерантности и повышают частоту развития аллергических и аутоиммунных заболеваний.

Современный образ жизни, особенно в условиях промышленного города, безусловно, снижает частоту контактов с человека с микроорганизмами. Хлорирование питьевой воды, использование стерилизованных продуктов питания, употребление антисептиков для личной гигиены и гигиены жилища, нерациональное использование антибиотиков вкупе с загрязнением окружающей среды, согласно гигиенической теории, приводят к нарушению иммунологической толерантности, к позднему иммунологическому старту и, соответственно, к увеличению числа часто и длительно болеющих детей, в т.ч. в старших возрастных группах. Возникает вопрос, связано ли влияние этих факторов с высоким уровнем детской заболеваемости (в особенности болезней органов дыхания), что можно видеть на многих территориях Российской Федерации [53–55]. Теоретически — да, возможно. Исследований по этому поводу в доступной литературе не обнаружено.

В то же время в иностранной литературе в последние годы опубликовано немало работ, в т.ч. и рандомизированных клинических исследований (РКИ), результаты которых доказывают эффективность применения препаратов, содержащих живые бактерии (пробиотики), для профилактики не только состояний и заболеваний, связанных с кишечником, но и внекишечных заболеваний, таких как аллергологическая патология и острые инфекции дыхательных путей. Доказательная база к применению пробиотиков для профилактики процессов внекишечной локализации основывается на их иммунологических эффектах, озвученных в рекомендациях Всемирной ассоциации гастроэнтерологов [31]: активация локальных макрофагов для повышения презентации антигенов В лимфоцитам и повышения интенсивности выработки секреторного иммуноглобулина А (IgA) местно и системно; модулирование цитокиновых профилей; индукция гипочувствительности к пищевым антигенам.

Появление большого числа научных работ, посвященных этому аспекту применения пробиотиков, заинтересовало международную некоммерческую организацию *Cochrane Collaboration*, экспертами которой был подготовлен ряд аналитических обзоров по данной тематике.

Так, обзор, выполненный Q. Нао и соавт. [56] с целью оценки влияния применения пробиотиков на частоту острых респираторных инфекций у детей, включил анализ 10 РКИ ($n = 3541$). Несмотря на неоднородность результатов изученных РКИ, было сделано заключение о том, что использование пробиотиков снижает число острых респираторных инфекций. В 3 исследованиях из 10 показано, что применение пробиотиков снижает частоту применения антибактериальных препаратов при острых респираторных инфекциях.

Другой кохрейновский обзор [57] посвящен проблеме использования пробиотиков для профилактики аллергических болезней у детей. Всего в обзор было включено 6 рандомизированных исследований ($n = 2080$); метаанализ 5 исследований ($n = 1477$) продемонстрировал значимый положительный эффект приема пробиотиков на течение детской экземы. Авторы обзора заключают, что при наличии указаний на положительное в целом влияние пробиотиков на течение аллергических заболеваний существует определенная гетерогенность в результатах исследований, т.е. вопрос требует дальнейшего изучения.

Гетерогенность результатов, на которую указывают авторы многих обзоров и метаанализов, может быть объяснена тем фактом, что эффект применения пробиотических лекарственных средств в значительной степени зависит от входящих в их состав штаммов или их композиций. Как упомянуто выше, различные виды пробиотических бактерий (и даже штаммы в пределах одного вида) действуют в отношении иммунной системы хозяина различным (а и иногда прямо противоположным) образом, и этот факт необходимо учитывать как при проведении исследований, так и при практическом применении пробиотических средств.

В качестве примера можно рассмотреть результаты исследования E. Isolauri и соавт. [58]. Авторами проведено наблюдение за 27 детьми с атопическим дерматитом (средний возраст 4,6 мес), которым были назначены пробиотики *Bifidobacterium lactis* BB12 или *Lactobacillus* GG. В конце периода наблюдения в группе, получавшей *Bifidobacterium lactis* BB12, индекс SCORAD [первоначально равный 16 (7–25)] составил 0 (0–3,8), тогда как в группе, получавшей *Lactobacillus* GG, эта величина равнялась 1 (0,1–8,7). Среди детей, получавших смесь без введения пробиотиков, индекс SCORAD составил 13,4 (4,5–18,2). Таким образом, в данном исследовании показана не только эффективность пробиотиков для профилактики аллергии, но и более выраженное действие штамма *Bifidobacterium lactis* BB12.

Ниже представлены результаты еще одного РКИ [59], в которое были включены шестинедельные здоровые доношенные дети ($n = 172$), получавшие вскармливание частично гидролизованной сывороточной смесью с добавлением 10^6 колониеобразующих единиц *Bifidobacterium lactis* BB12 в течение 6 нед. Контрольная группа получала аналогичную смесь, но без пробиотиков. В конце исследования среди детей, рожденных через естественные родовые пути, в группе, получавшей BB12, уровень sIgA и поствакцинальных антиполиовирусных IgA был выше, чем в контрольной группе. Среди

детей, рожденных путем кесарева сечения, получавших BB12, по сравнению с контрольной группой оказался более высоким уровень sIgA, поствакцинальных антиполиовирусных и антиротавирусных IgA. Авторами сделано заключение о том, что негативные эффекты искусственного вскармливания и оперативных родов на иммунную систему ребенка могут быть уменьшены путем назначения ребенку бифидобактерий BB12.

В целом использование пробиотических бактерий, которые первоначально были выделены из человеческого молока, открыло новые возможности в применении пробиотиков у особо чувствительных категорий населения (новорожденные, дети первого года жизни). Бактерии, полученные от человека, изначально адаптированы для проживания в желудочно-кишечном тракте, а микроорганизмы, выделенные из грудного молока, находятся в симбиозе с ребенком с рождения. При этом наиболее перспективны для применения у младенцев бактерии из рода *Bifidum*, поскольку, как указано выше, именно они доминируют в кишечнике младенцев, получающих грудное вскармливание, демонстрируя ряд полезных для человека свойств, таких как продукция ацетата и лактата (подавление роста патогенов), ингибирование продуктов бактериального гниения, в т.ч. аммиака. Действие бифидобактерий на иммунную систему хорошо доказано. Оно состоит в увеличении продукции IgA [60], противоопухолевой активности [61], повышении интенсивности фагоцитоза [62], изменении цитокинового профиля [63], повышении активности естественных киллеров [6], активации созревания дендритных клеток с повышением содержания цитокинов ИЛ 10 и 12 [64], увеличении интенсивности синтеза интерферона α [62], поляризации баланса T_{x1}/T_{x2} в сторону T_{x2} [23]. Одним из наиболее изученных видов бифидобактерий с пробиотическим эффектом является *Bifidobacterium animalis lactis*.

Исходя из вышеизложенного, чрезвычайно важным является использование в детском возрасте пробиотиков с доказанной эффективностью в отношении действия на иммунную систему. Также следует учитывать профиль безопасности применяемого штамма. С этой точки зрения вид *B. animalis lactis* также является предпочтительным, т.к. в мире не зафиксировано ни одного случая системных инфекций, связанных с данными микроорганизмами. Единственным пробиотическим средством, зарегистрированным в России и содержащим только 1 штамм микроорганизмов этого вида, является биологически активная добавка «Линекс для детей» — состав этого пробиотика можно считать оптимальным для применения у детей с первых дней жизни в случае влияния факторов, которые могут нарушить формирование кишечной микробиоты и, соответственно, повлиять на нормальное функционирование иммунной системы.

Анализ отечественных и зарубежных литературных источников показал, что микроорганизмы влияют на формирование и функционирование иммунной системы человека, начиная с пренатального периода и на протяжении всей жизни. Пробиотические бактерии способствуют повышению барьерной функции кишечника (мукозального барьера), участвуют в деградации бел-

ковых антигенов, конкурируют с патогенной микрофлорой, а также способствуют ранней дифференцировке иммунной системы. Важным источником комменсальной микрофлоры для ребенка служит грудное молоко/молозиво, при этом доминантными микроорганизмами являются бифидумбактерии.

Модулирующее действие бифидумбактерий на иммунную систему ребенка хорошо доказано как в экспериментальных исследованиях, так и в РКИ. При этом наиболее изучен подвид *Bifidobacterium lactis*. Это

позволяет рекомендовать содержащие его препараты при состояниях, связанных с нарушением микрофлоры у детей, с целью формирования иммунологической толерантности для профилактики аллергологической патологии, а также в комплексных программах профилактики острых респираторных заболеваний. Предпочтение следует отдавать монокомпонентным пробиотикам (Линекс для детей), которые с учетом высокого уровня их безопасности могут быть назначены с самого раннего возраста.

REFERENCES

1. Fujimura K.E., Slusher N.A., Cabana S.V. Lynch Role of the gut microbiota in defining human health. *Exp. Rev. Anti Infect. Ther.* 2010; 8 (4): 435–454.
2. Chow J., Mazmanian S.K. Getting the bugs out of the immune system: do bacterial microbiota «fix» intestinal T cell responses? *Cell Host Microbe.* 2009; 5 (1): 8–12.
3. O'Hara A.M., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006; 7 (7): 688–693.
4. Yan F., Polk D.B. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 2002; <http://www.jbc.org/lookup/doi/10.1074/jbc.M207050200>
5. Otte J.M., Podolsky D.K. Functional modulation of enterocytes by gram-positive and gram-negative microorganisms. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004; 286 (4): 613–626.
6. Gill H.S., Rutherford K.J., Cross M.L., Gopal P.K. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019. *Am. J. Clin Nutr.* 2001; 74: 833–839.
7. Sheih Y.H., Sheih Y.H., Chiang B.L., Wang L.H., Liao C.K., Gill H.S. Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium *Lactobacillus rhamnosus* HN001. *J. Am. Coll. Nutr.* 2001; 20: 149–156.
8. Bierre H., Travier L., Mahlakoi T., Tailleux L., Subtil A., Lebreton A., Paliwal A., Gicquel B., Staeheli P., Lecuit M., Cossart P. Activation of type III interferon genes by pathogenic bacteria in infected epithelial cells and mouse placenta. *PLoS One.* 2012; 7 (6): 39080.
9. Johansson M.A., Saghafian-Hedengren S., Haileselassie Y., Roos S., Troye-Blomberg M., Nilsson C., Sverremark-Ekstrom E. Early-life gut bacteria associate with IL-4, IL-10 and IFN- γ production at two years of age. *PLoS One.* 2012; 7 (11): 49315.
10. Macpherson A.J., Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science.* 2004; 303: 1662–1665.
11. Haghghi H.R., Gong J., Gyles C.L., Hayes M.A., Zhou H., Sanei B., Chambers J.R., Sharif S. Probiotics stimulate production of natural antibodies in chickens. *Clin. Vaccine Immunol.* 2006; 13: 9975–9980.
12. Ruchkina I.N., Parfenov A.I., Tsaregorodtseva T.M. *Gastroenterologija Sankt-Peterburga — Gastroenterology of St. Petersburg.* 2007; 1–2: 11–14.
13. Lammers K.M., Brigidi P., Vitali B., Gionchetti P., Rizzello F., Caramelli E., Matteuzzi D., Campieri M. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL-1 and IL-10 response in human peripheral blood mononuclear cells. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2003; 38 (2): 165–172.
14. Rachmilewitz D., Katakura K., Karmeli F., Hayashi T., Reinus C., Rudensky B., Akira S., Takeda K., Lee J., Takabayashi K., Raz E. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology.* 2004; 126: 520–528.
15. Bai A.P., Ouyang Q., Zhang W., Wang C.H., Li S.F. Probiotics inhibit TNF-alpha-induced interleukin-8 secretion of HT29 cells. *World J. Gastroenterol.* 2004; 10: 455–457.
16. Sturm A., Rilling K., Baumgart D.C., Gargas K., Abou-Ghazale T., Raupach B., Eckert J., Schumann R.R., Enders C., Sonnenborn U., Wiedenmann B., Dignass A.U. *Escherichia coli* Nissle 1917 distinctively modulates T-cell cycling and expansion via toll-like receptor 2 signaling. *Infect. Immunol.* 2005; 73: 1452–1465.
17. Ogawa T., Asai Y., Tamai R., Makimura Y., Sakamoto H., Hashikawa S., Yasuda K. Natural killer cell activities of synbiotic *Lactobacillus casei* ssp. *casei* in conjunction with dextran. *Clin. Exp. Immunol.* 2006; 143: 103–109.
18. Takeda K., Suzuki T., Shimada S.I., Shida K., Nanno M., Okumura K. Interleukin-12 is involved in the enhancement of human natural killer cell activity by *Lactobacillus casei* Shirota. *Clin. Exp. Immunol.* 2006; 146: 109–115.
19. Pochard P., Gosset P., Grangette C., Andre C., Tonnel A.B., Pestel J., Mercenier A. Lactic acid bacteria inhibit TH2 cytokine production by mononuclear cells from allergic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110: 617–623.
20. Prioult G., Pecquet S., Fliss I. Stimulation of interleukin-10 production by acidic beta-lactoglobulin-derived peptides hydrolyzed with *Lactobacillus paracasei* NCC2461 peptidases. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2004; 11: 266–271.
21. Debarry J., Garn H., Hanuszkiewicz A., Dickgreber N., Blumer N., von Mutius E., Bufe A., Gatermann S., Renz H., Holst O., Heine H. *Acinetobacter lwoffii* and *Lactococcus lactis* strains isolated from farm cowsheds possess strong allergy-protective properties. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (6): 1514–1521.
22. Moore K.W., Malefyt R. de Waal, Coffman R.L., O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Ann. Rev. Immunol.* 2001; 19: 683–765.
23. McCarthy J., O'Mahony L., O'Callaghan L., Sheil B., Vaughan E.E., Fitzsimons N., Fitzgibbon J., O'Sullivan G.C., Kiely B., Collins J.K. Double blind, placebo controlled trial of two probiotic strains in interleukin 10 knockout mice and mechanistic link with cytokine balance. *Gut.* 2003; 52: 975–980.
24. Pena J.A., Li S.Y., Wilson P.H., Thibodeau S.A., Szary A.J., Versalovic J. Genotypic and phenotypic studies of murine intestinal lactobacilli: species differences in mice with and without colitis. *Appl. Environ. Microbiol.* 2004; 70: 558–568.
25. Drakes M., Blanchard T., Czinn S. Bacterial probiotic modulation of dendritic cells. *Infect. Immun.* 2004; 72: 3299–3309.
26. Hart A.L., Lammers K., Brigidi P., Vitali B., Rizzello F., Gionchetti P., Campieri M., Kamm M.A., Knight S.C., Stagg A.J. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. *Gut.* 2004; 53: 1602–1609.

27. Smits H.H., Engering A., van der Kleijde D., Jong E.C., Schipper K., van Capel T.M., Zaat B.A., Yazdanbakhsh M., Wierenga E.A., van Kooyk Y. 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: 1260–1267.
28. Evrard B., Coudeyras S., Dosgibert A., Charbonnel N., Alame J., Tridon A., Forestier C. Dose-dependent immunomodulation of human dendritic cells by the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35. *PLoS One.* 2011; 6 (4): 18735.
29. Carol M., Borruel N., Antolin M., Llopis M., Casellas F., Guarner F., Malagelada J.R. Modulation of apoptosis in intestinal lymphocytes by a probiotic bacteria in Crohn's disease. *J. Leukoc. Biol.* 2006; 79: 917–922.
30. Delcensier V., Martel D., Lamoureux M., Amiot J., Boutin Y., Roy D. Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. *Mol. Biol.* 2008; 10: 37–54.
31. Probiotics and prebiotics. Practice Guideline World Gastroenterology Organisation. 2008; http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/19_probiotics_prebiotics.pdf
32. Schaub B., Liu J., Hoppler S., Schleich I., Huehn J., Olek S., Wieczorek G., Illi S., von Mutius E. Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123 (4): 774–782.
33. Aichbhaumik N., Zoratti E. M., Strickler R., Wegienka G., Ownby D.R., Havstad S., Johnson C.C. Prenatal exposure to household pets influences fetal immunoglobulin E production. *Clin. Exp. Allergy.* 2008; 38 (11): 1787–1794.
34. Wegienka G., Havstad S., Zoratti E. M., Woodcroft K.J., Bobbitt K.R., Ownby D.R., Johnson C.C. Regulatory T cells in prenatal blood samples: variability with pet exposure and sensitization. *J. Reprod. Immunol.* 2009; 81 (1): 74–81.
35. McKeever T.M., Lewis S.A., Smith C., Hubbard R. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands general practice database. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (6): 827–832.
36. Ege M.J., Bieli C., Frei R., van Strien R.T., Riedler J., Ublagger E., Schram-Bijkerk D., Brunekreef B., van Hage M., Scheynius A., Pershagen G., Benz M.R., Lauener R., von Mutius E., Braun-Fahrlander C. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (4): 817–823.
37. DiGiulio D.B. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin. Fetal Neonat. Med.* 2012; 17 (1): 2–11.
38. Leon R., Silva N., Ovalle A., Chaparro A., Ahumada A., Gajardo M., Martinez M., Gamonal J. Detection of *Porphyromonas gingivalis* in the amniotic fluid in pregnant women with a diagnosis of threatened premature labor. *J. Periodontol.* 2007; 78 (7): 1249–1255.
39. Fernandez L., Langa S., Martin V., Maldonado A., Jimenez E., Martin R., Rodriguez J.M. The human milk microbiota: Origin and potential roles in health and disease. *Pharmacological Res.* 2013; 69: 1–10.
40. Hunt K.M., Foster J.A., Forney L.J., Schutte U.M.E., Beck D.L., Abdo Z., Fox L.K., Williams J.E., McGuire M.K., McGuire M.A. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS ONE.* 2011; 6: 21313.
41. Rescigno M., Urbano M., Valzasina B., Francolin M., Rotta G., Bonasio R., Granucci F., Kraehenbuhl J.P., Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nature Immunology.* 2001; 2: 361–367.
42. Roitt I. Essential immunology. *Oxford: Blackwell Scientific Publications.* 2001. 546 p.
43. Langa S., Maldonado A., Delgado S., Martin R., Martin V., Jimenez E., Ruiz-Barba J.L., Mayo B., Connor R.I., Suarez J.E., Rodriguez J.M. Characterization of *Lactobacillus salivarius* CECT 5713, a strain isolated from human milk: from genotype to phenotype. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2012; 94: 1279–1287.
44. Perez P.F., Dore J., Leclerc M., Levenez F., Benyacoub J., Serrant P., Segura-Roggero I., Schiffrin E.J., Donnet-Hughes A. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells. *Pediatrics.* 2007; 119: 724–732.
45. Jimenez E., Fernandez L., Maldonado A., Martin R., Olivares M., Xaus J., Rodriguez J.M. Oral administration of lactobacilli strains isolated from breast milk as an alternative for the treatment of infectious mastitis during lactation. *Appl. Environ. Microbiol.* 2008; 74: 4650–4655.
46. Arroyo R., Martin V., Maldonado A., Jimenez E., Fernandez L., Rodriguez J.M. Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of lactobacilli isolated from breast milk. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50: 1551–1558.
47. Harmsen H.J., Wildeboer-Veloo A.C., Raangs G.C., Wagendorp A.A., Klijn N., Bindels J.G., Welling G.W. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 30 (1): 61–67.
48. Guarner F., Malagelada J.R. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003; 361: 512–519.
49. Penders J., Thijs C., Vink C., Stelma F.F., Snijders B., Kummeling I., van den Brandt, Stobberingh E.E. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics.* 2006; 118 (2): 511–521.
50. Strachan D. Family size, infection and atopy: The first decade of the 'hygiene hypothesis'. *Thorax.* 2000; 55 (Suppl. 1): 2–10.
51. Rook G.A., Martinelli R., Brunet L.R. Innate immune responses to mycobacteria and the downregulation of atopic responses. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 3 (5): 337–342.
52. Okada H., Kuhn C., Feillet H., Bach J.-F. The «hygiene hypothesis» for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin. Exp. Immunol.* 2010; 160 (1): 1–9.
53. Savilov Ye.D., Anganova Ye.V., Il'ina S.V., Astaf'yev V.A., Stepanenko L.A., Zhdanova S.N. *Proyavleniye infektsionnoy patologii v usloviyakh tekhnogennogo zagryazneniya okruzhayushchey sredy* [Displays of Infectious Pathology in Conditions of Technogenic Environmental Pollution]. *Irkutsk: RIO GIUV.* 2007. 85 p.
54. Kolesnikova S.M., Stupak V.S., Vit'ko A.V., Balabkin I.V. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal — Far Eastern Medical Journal.* 2011; 4: 37–40.
55. Tulyakova O.V., Avdeyeva M.S., Chetverikova Ye.V. *Molodoy uchenyy — Young Scientist.* 2012; 2: 328–331.
56. Hao Q., Lu Z., Dong B.R., Huang C.Q., Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2011; 9: CD006895.
57. Osborn D.A., Sinn J.K.H. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2007; 4: CD006475.
58. Isolauri E., Arvola T., Sutas Y., Moilanen E., Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin. Exp. Allergy.* 2000; 30 (11): 1604–1610.
59. Holscher H.D., Czerkies L.A., Cekola P., Litov R., Benbow M., Santema S., Alexander D.D., Perez V., Sun S., Saavedra J.M., Tappenden K.A. Bifidobacterium lactis BB12 enhances intestinal antibody response in formula-fed infants: a randomized, double-blind, controlled trial. *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2012; 36 (Suppl. 1): 106–117.
60. Park J.H., Um J.I., Lee B.J., Goh J.S., Park S.Y., Kim W.S., Kim P.H. Encapsulated Bifidobacterium bifidum potentiates intestinal IgA. *Cell Immunol.* 2002; 219: 22–27.

61. Kulkarni N., Reddy B.S. Inhibitory effect of *Bifidobacterium longum* cultures on the azoxymethane-induced aberrant crypt foci formation and fecal bacterial glucuronidase. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1994; 207: 278–283.

62. Arunachalam K., Gill H.S., Chandra R.K. Enhancement of natural immune function by dietary consumption of *Bifidobacterium lactis* (HN019). *Eur. J Clin. Nutr.* 2000; 54: 263–267.

63. Ruiz P.A., Hoffmann M., Szcesny S., Blaut M., Haller D. Innate mechanisms for *Bifidobacterium lactis* to activate transient pro-inflammatory host responses in intestinal epithelial cells after the colonization of germ-free rats. *Immunology.* 2005; 115: 441–450.

64. Rigby R.J., Knight S.C., Kamm M.A., Stagg A.J. Production of interleukin (IL)-10 and IL-12 by murine colonic dendritic cells in response to microbial stimuli. *Clin. Exp. Immunol.* 2005; 139: 245–256.