

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-184-191

Пробиотики и противоиnфекционная резистентность: современные представления и новые терапевтические возможности

Е.В. Каннер¹, А.А. Заплатников², И.Д. Каннер³, И.М. Фарбер⁴¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия³МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия⁴ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В последние годы педиатры и эпидемиологи отмечают появление некоторых неблагоприятных тенденций в состоянии здоровья детского населения, а именно: рост числа аллергических, аутоиммунных заболеваний, ожирения, хронических неспецифических заболеваний кишечника. Среди факторов риска изменения в составе кишечной микробиоты занимают одно из первых мест. В данном обзоре обсуждаются механизмы, позволяющие объяснить, как бактерии кишечника могут быть взаимосвязаны с иммунитетом или развитием различных заболеваний. Подробно описаны различные стратегии, используемые для управления микробиотой кишечника в целях профилактики и лечения заболеваний. Описана роль пробиотических штаммов микроорганизмов и их влияние на различные звенья иммунного ответа. Представлены данные исследований по изучению влияния пробиотических препаратов на обеспечение иммунологической резистентности организма человека. Понимание механизмов взаимодействия хозяина и микробиоты и их регуляции позволит определить индивидуальные терапевтические возможности для лечения многих заболеваний. Обсуждаются преимущества двух штаммов лактобактерий *Lactobacillus plantarum* СЕСТ 7315 и СЕСТ 7316, оказывающих всестороннее воздействие на кишечную микробиоту.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиота, желудочно-кишечный тракт, врожденный иммунитет, комменсалы, пробиотики, лактобациллы, витамины.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Каннер Е.В., Заплатников А.А., Каннер И.Д., Фарбер И.М. Пробиотики и противоиnфекционная резистентность: современные представления и новые терапевтические возможности. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(2):184–191. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-184-191.

Probiotics and anti-infective resistance: modern concepts and new therapeutic possibilities

E.V. Kanner¹, A.A. Zaplatnikov², I.D. Kanner³, I.M. Farber⁴¹Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russian Federation²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

In recent years, pediatricians and epidemiologists have noted the emergence of some unfavorable trends in the child population health, namely: an increase in the number of allergic pathologies, autoimmune diseases, obesity, chronic nonspecific bowel diseases. Among the risk factors, changes in the composition of the intestinal microbiota occupy one of the first places. This review discusses numerous mechanisms to explain how gut bacteria can be interconnected with immunity or the development of concomitant diseases. The article describes in detail various strategies used to manage the gut microbiota for the prevention and treatment of diseases. The role of probiotic strains and their influence on various parts of the immune response are also described. Besides, the article presents the study data concerning the influence of probiotic drugs on the provision of immunological resistance in the human body. Understanding the mechanisms of interaction between the host and the microbiota and their regulation will allow us to determine individual therapeutic possibilities for the treatment of many diseases. The benefits of two strains — *Lactobacillus plantarum* СЕСТ 7315 and СЕСТ 7316 — which have a comprehensive effect on the intestinal microbiota and having well-expressed immunomodulatory properties are discussed.

KEYWORDS: microbiota, gastrointestinal tract, innate immunity, commensals, probiotics, lactobacilli, vitamins.

FOR CITATION: Kanner E.V., Zaplatnikov A.A., Kanner I.D., Farber I.M. Probiotics and anti-infective resistance: modern concepts and new therapeutic possibilities. Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(2):184–191 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-184-191.

ВВЕДЕНИЕ

Последние два десятилетия ознаменовались бурным ростом числа исследований, посвященных изучению влияния динамического взаимодействия микробиоты кишечника и различных органов и систем организма на состояние здоровья и развитие патологических состояний. Анализ результатов этих исследований позволил установить роль микробиоты кишечника в патогенезе целого ряда заболеваний. Расшифровка ключевых моментов формирования нормальной микробиоты, а также механизмов полезного взаимодействия между хозяином и микробиотой имеет огромное биомедицинское значение. Однако наши знания о конкретных представителях микробиоты, которые опосредуют эти эффекты, и механизмах, лежащих в основе этих взаимодействий, все еще являются довольно поверхностными. Нехватка информации о природе благоприятных взаимодействий между хозяином и микробиотой, а также о факторах, которые приводят к дисгармонии этих отношений, препятствует разработке и реализации эффективной терапевтической коррекции микробиотических нарушений.

Функциональное значение микробиоты еще не до конца изучено, хотя становится все более очевидным, что дисбиоз — потеря баланса в сложных взаимоотношениях микробной колонизации в кишечнике — вовлечен в патогенез различных заболеваний человека. Микробиота участвует во многих физиологических процессах хозяина,

включая метаболические и пищевые процессы, созревание и регуляцию иммунной системы, процессы регулирования деятельности мозга и поведения. Взаимодействия микробиота — хозяин и микробиота — микробиота опосредуются прямым контактом клеток и метаболитами, которые либо непосредственно вырабатываются бактериями, либо производятся хозяином или окружающей средой и метаболизируются бактериями [1–4].

Проведенные к настоящему времени исследования микробиоты показали, что взаимодействие микроба и хозяина реализуется не только внутри органа. Так, было показано, что микробиота кишечника участвует в регуляции гомеостаза во многих органах, включая желудочно-кишечный тракт — локально, а также легкие и мозг — системно. Более того, дисбиоз кишечника играет роль в развитии многих заболеваний через наиболее важные межорганные связи, такие как ось кишечник — легкие и ось кишечник — мозг (рис. 1) [1].

РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ФОРМИРОВАНИИ ИММУНИТЕТА

Из всех органов кишечник содержит наибольшее количество иммунных клеток. Исследования на структурном и клеточном уровнях показали, что у гнотобиологических моделей животных развивается иммунодефицит.

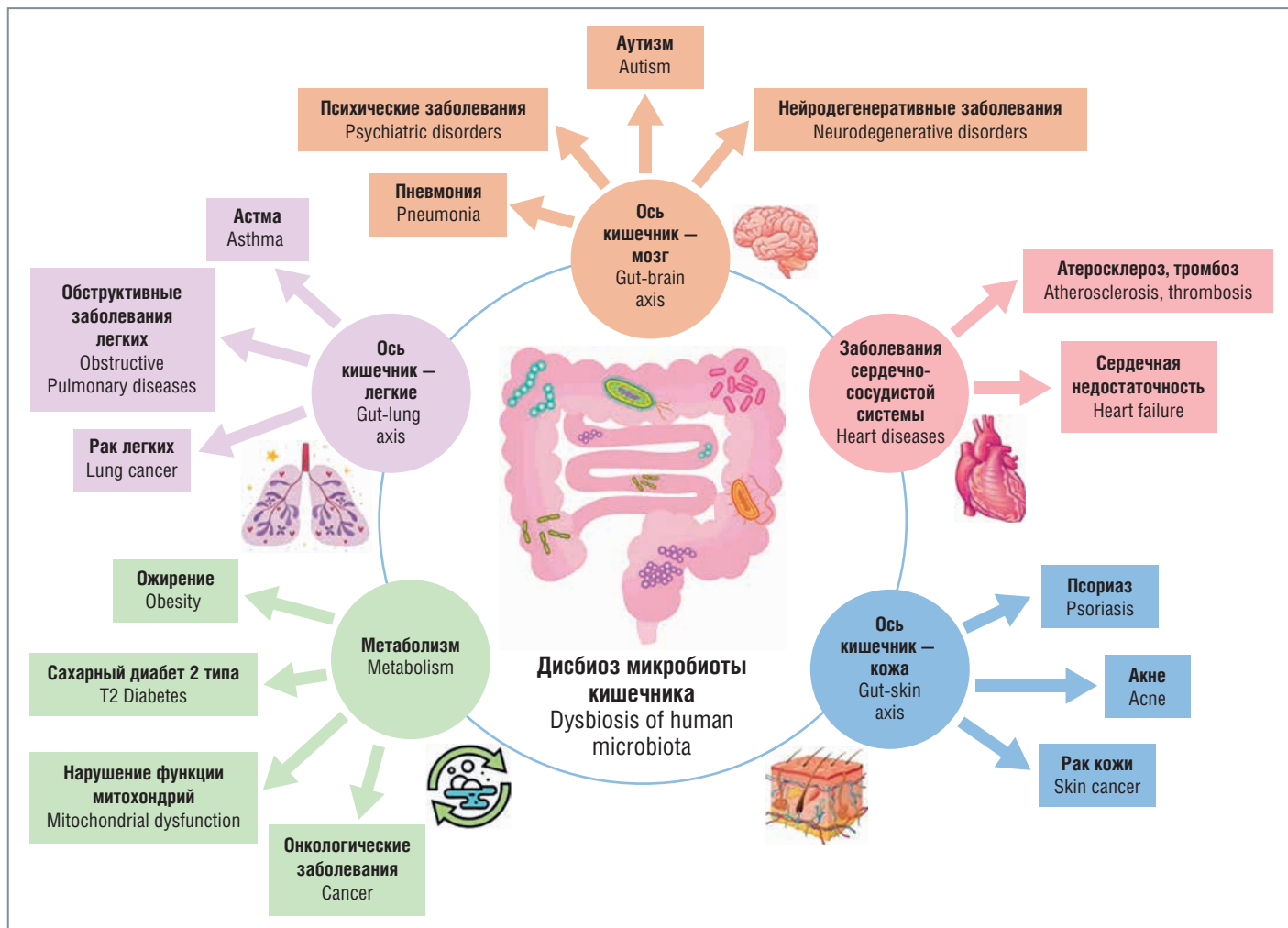


Рис. 1. Заболевания, ассоциированные с нарушением состава микробиоты кишечника [1]

Fig. 1. Diseases associated with a disorder in the intestinal microbiota composition [1]

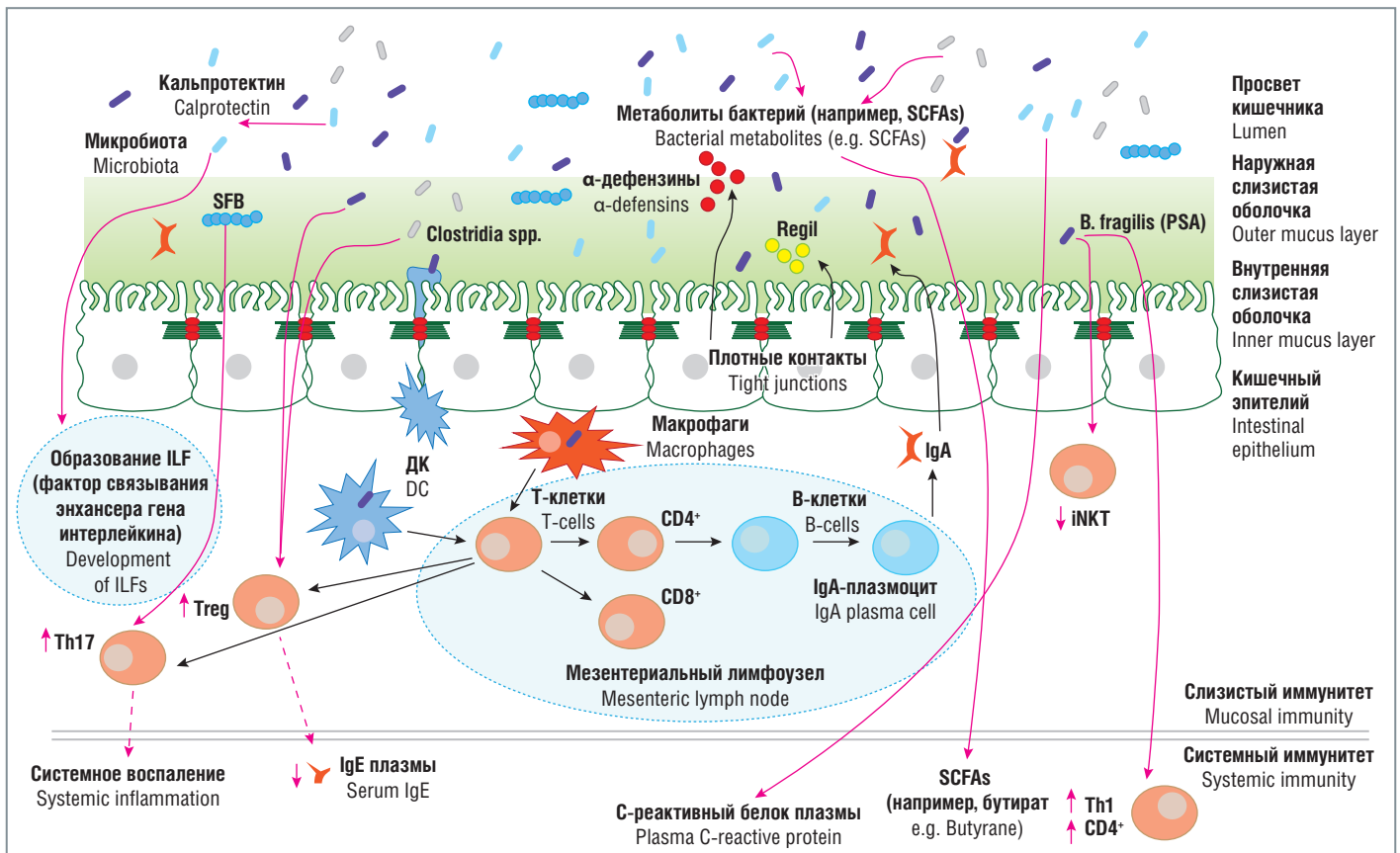


Рис. 2. Взаимодействие между иммунной системой и кишечной микробиотой [6, 7].

ILF — изолированный лимфоидный фолликул, iNKT — инвариантный природный киллер T, ДК — дендритные клетки, PSA — полисахарид А, SFB — сегментированные нитевидные бактерии, Treg — регуляторная T-клетка, SCFAs — короткоцепочечные жирные кислоты

Fig. 2. The immune system–gut microbiota crosstalk [6, 7].

ILF — isolated lymphoid follicle, iNKT — invariant natural killer T, DC — dendritic cells, PSA — polysaccharide A, SFB — segmented filamentous bacteria, Treg — regulatory T cell, SCFAs — short chain fatty acids

В этих случаях снижается уровень секреторного IgA (sIgA), количество T-helper 17 (Th17), CD4⁺ и CD8⁺ иммунных клеток [5].

Взаимодействие между клетками хозяина, микробными антигенами и микробными метаболитами происходит через один слой эпителиальных клеток (рис. 2) [6, 7]. Эпителиальные клетки толстой кишки при этом не только выступают в роли защитников, но и передают ключевые сигналы другим клеткам организма. При этом гармоничное межклеточное взаимодействие позитивно влияет на формирование адекватных иммунных реакций, а при дисбалансе становится одним из факторов риска развития патологических состояний [8–10].

Кишечный барьер содержит предположительно самый большой пул иммунных клеток в организме человека, известный как кишечно-ассоциированная лимфоидная ткань (GALT, gut-associated lymphoid tissue). Подсчитано, что у людей до 70% иммунных клеток связаны с GALT, что свидетельствует о ее важности. В сущности, это ожидаемо, поскольку GALT — это место встречи с огромным сообществом микробов, токсинов, метаболитов и пищевых компонентов [8, 10–12]. Поэтому функционирование кишечного барьера подлежит жесткой регуляции, чтобы и обеспечить эффективное поглощение питательных веществ, и предотвратить проникновение чужеродных антигенов, микроорганизмов и их токсинов [13]. Таким образом, контроль кишечного барьера со стороны иммунной

системы и микробиоты, находящейся в тесном взаимодействии, обеспечивает правильную дифференцировку вредных и безвредных антигенов и формирование адекватного иммунного ответа [8, 10, 14].

Врожденный иммунитет позволяет клеткам слизистой оболочки кишечника различать патогенные и комменсальные бактерии, распознавая связанные с микробами молекулярные паттерны (MAMPs), такие как липополисахариды (LPS), пептидогликаны или флагеллин, через рецепторы распознавания паттернов (PRRs). PRRs включают два класса распознающих молекул: цитоплазматические NOD-подобные рецепторы (NLRs) и мембраносвязанные толл-подобные рецепторы (TLRs). TLRs в основном, но не исключительно связаны с иммунными и эпителиальными клетками, включая макрофаги, T-лимфоциты, дендритные и кишечные эпителиальные клетки [10].

Комменсальная микробиота играет центральную роль, укрепляя иммунный барьер и защищая свою собственную экологическую нишу от оппортунистических патогенов [15, 16]. Среди наиболее важных продуктов метаболизма олигосахаридов кишечными бактериями являются короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат и бутират), причем бутират выступает в роли защитного эпителиального барьера: эпителиальные клетки толстой кишки используют микробный бутират в качестве источника энергии; бутират индуцирует в толстой кишке дифференцировку регуляторных T-клеток (Tregs), которые являются ключевым

звеном, поддерживающим толерантность комменсалов благодаря своим иммуносупрессивным свойствам, а именно экспрессии интерлейкина 10 (IL-10) [17–19]. Помимо индукции Tregs, обсуждается роль комменсальной микробиоты в развитии кишечных Th-клеток — Th1, Th2 и Th17, а также эффекторных CD4⁺ T-клеток, которые выделяют широкий спектр цитокинов (например, IL-17 и интерферон γ (IFN- γ)), играющих важную роль в защите организма от различных типов инфекционных патогенов и вовлеченных в различные типы повреждения тканей при иммунологических заболеваниях [10, 20, 21]. С другой стороны, иммунная система влияет на состав микробиоты кишечника [8, 14].

Несмотря на огромную плотность микробных клеток в кишечнике, комменсальные бактерии нередко нарушают кишечный барьер, что позволяет избежать воспаления тканей и микробной транслокации и поддерживать взаимовыгодные отношения между хозяином и микробиотой кишечника. Гомеостаз поддерживается несколькими уровнями защиты от микробной транслокации. На первом уровне высвобождение иммунных медиаторов ограничивает прямой контакт комменсалов с поверхностью эпителиальных клеток и их проникновение, что позволяет избежать дальнейшей иммунной активации и воспаления. Второй уровень иммунной защиты включает в себя обнаружение и уничтожение бактерий, проникших в эпителий. Наконец, третий уровень уменьшает воздействие комменсальных микробов на системную иммунную систему, вызывая адаптивные иммунные реакции с целью удержания бактерий в люминальном или мукозальном отделах [15, 22]. Представленные уровни защиты включают несколько структурных и иммунологических компонентов [10, 15]. Помимо энтероцитов, другие специализированные эпителиальные клетки, бокаловидные клетки, отвечают за секрецию муциновых гликопротеинов, важных компонентов слизистого слоя [10]. Слой слизи покрывает эпителий толстой кишки и защищает клетки от механических, химических и биологических воздействий. Эта жизненно важная роль в гомеостазе кишечника становится очевидной, если посмотреть на постоянную секрецию слизи, достигающую впечатляющего объема — 10 л в день [23]. Антимикробные пептиды (например, регенерирующий островковый белок III-гамма (RegIII γ) и α -дефенсины), секретируемые всеми линиями эпителиальных клеток кишечника, смешиваются со слизью и выполняют антимикробные функции, предотвращая прямой контакт комменсальных микробов с эпителием [23]. Кроме того, IgA постоянно секретируется плазматическими клетками в *lamina propria* и переносится через эпителий. В просвете кишечника IgA связывается с микробами и препятствует их прикреплению к эпителиальной поверхности, что не позволяет преодолеть им кишечный барьер [10, 15]. Однако некоторые комменсальные микробы могут преодолеть первый барьер и достигать эпителиальной поверхности базолатерального слоя. В нормальных условиях эти микробы быстро фагоцитируются и уничтожаются макрофагами, которые обитают в субэпителиальной пластинке слизистой оболочки. Примечательно, что в отличие от макрофагов, расположенных в других тканях, кишечные макрофаги не вызывают сильного провоспалительного ответа после распознавания бактерий. Вероятно, это происходит для того, чтобы избежать повреждения тканей, вызванного провоспалительным (и чрезмерным) ответом на сообщество комменсальных микроорганизмов в нормальных условиях. Тем не менее патогенные виды бактерий,

которые обычно способны выживать и размножаться в тканях хозяина (например, *Salmonella spp.*), могут уклоняться от фагоцитарного уничтожения путем снижения биоцидных механизмов макрофагов. Наконец, механизм, опосредованный дендритными клетками и брыжеечными лимфатическими узлами, ограничивает воздействие комменсальных микробов на системную иммунную систему, тем самым сдерживая индукцию мукозального иммунитета. Дендритные клетки, выбравшие комменсальные микробы, могут попасть в брыжеечные лимфатические узлы и вызвать местный иммунный ответ, но не могут проникнуть дальше и достичь центральных системных лимфоидных структур [10]. Таким образом, нормальная микробиота формирует иммунитет, препятствует адгезии патогенов, стимулирует выработку sIgA и слизи, синтез окклюдина, поддерживает активность иммунной системы и обеспечивает иммунологическую толерантность.

В то же время при качественных и/или количественных нарушениях кишечной микробиоты создаются условия для разбалансировки процессов адекватного иммунного регулирования, что может привести к нарушению пролиферации T-клеток, усилению воспаления, потере или дисбалансу бактериальных метаболитов. Все это может негативно сказаться на функционировании системного иммунитета и состоянии организма в целом (рис. 3).

ЗНАЧЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ В ПОДДЕРЖАНИИ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК КИШЕЧНОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Более века назад лауреат Нобелевской премии Илья Ильич Мечников провел серию опытов, показавших, что добавление в пищевые продукты бактерий, вырабатывающих молочную кислоту, позитивно влияет на течение заболевания органов пищеварения и дыхания [24, 25]. И если поначалу это открытие было встречено с определенной долей скепсиса, то на современном этапе принципиальная возможность коррекции и профилактики иммунных расстройств за счет потребления живых симбионтных микробов не вызывает сомнений. Так, установлено, что пробиотики оказывают ряд полезных для здоровья хозяина эффектов посредством нескольких механизмов, на уровне как местного (поддерживая благополучие кишечника и целостность кишечной стенки), так и системного (создавая гармоничный баланс между процессами активации и торможения различных звеньев иммунной системы) иммунитета (рис. 4). При этом показано, что применение пробиотиков эффективно при целом ряде инфекционно-воспалительных заболеваний, в том числе и вирусной этиологии [27]. Пробиотики модулируют врожденную иммунную систему хозяина, усиливая фагоцитарную активность, увеличивая количество лейкоцитов (полиморфно-ядерных и моноцитов), экспрессию некоторых рецепторов (CR1, CR3, Fc γ RI и Fc α R), связанных с фагоцитозом, и повышая бактерицидную функцию нейтрофилов [28]. Кроме того, установлено, что при назначении пробиотиков в крови значительно повышается количество и активность естественных клеток-киллеров (NK) [29]. В свою очередь, активация TLR, отмечаемая при использовании пробиотиков, оказывает позитивное влияние на сохранение гомеостаза кишечника хозяина путем усиления барьерной функции кишечника и гармонизации функционирования местного иммунитета [30].

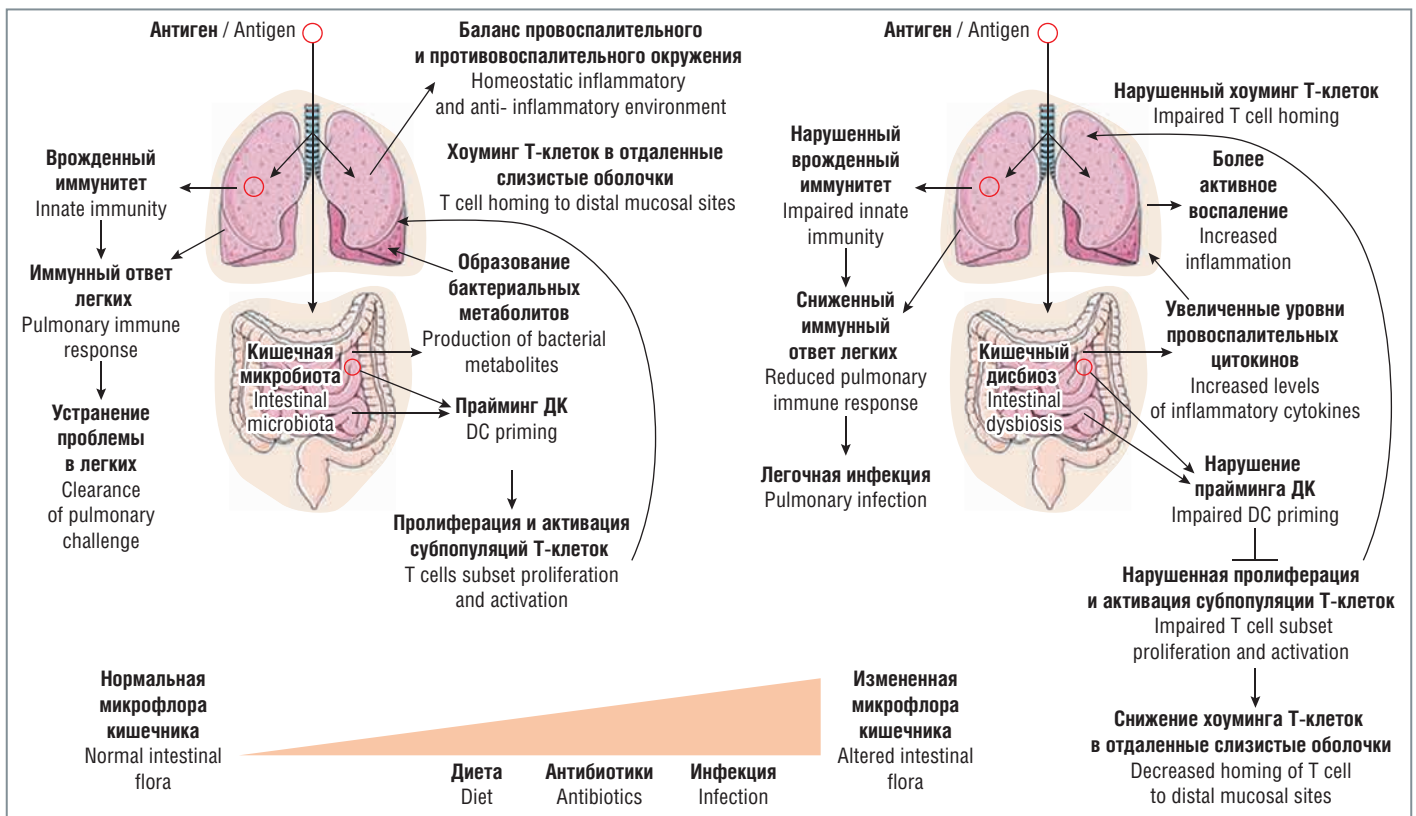


Рис. 3. Влияние дисбиоза кишечника на системные иммунные реакции [6].

ДК — дендритные клетки

Fig. 3. The effect of gut dysbiosis on systemic immune responses [6].

DC — dendritic cell

Особо следует отметить, что результаты целой серии экспериментальных и клинических исследований позволили сделать очень важный вывод — различные пробиотические микроорганизмы существенно различаются не только по способности влиять на кишечную микрофлору, но и по иммунотропной активности. При этом, кроме указанных особенностей микроорганизмов, входящих в состав лекарственных средств, на лечебно-профилактическую эффективность препаратов влияют степень их защиты от агрессивных желудочных и дуоденальных факторов, а также наличие дополнительных ингредиентов, обеспечивающих эффективную реализацию биологических воздействий.

ПРОБИОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА *LACTOBACILLUS PLANTARUM* СЕСТ 7315 И СЕСТ 7316

Среди тех микроорганизмов, которые широко представлены в современных пробиотических препаратах, следует особо отметить один из видов лактобактерий — *Lactobacillus plantarum* (*L. plantarum*). При этом установлено, что из огромного числа штаммов *L. plantarum*, известных на сегодняшний день, лишь некоторые обладают хорошо выраженными иммуномодулирующими свойствами. Так, штаммы *L. plantarum* СЕСТ 7315 и СЕСТ 7316 были идентифицированы как пробиотики в результате масштабных исследований различных бактериальных штаммов, выделенных от детей 0–5 лет, питающихся преимущественно овощами [31]. Следует отметить, что происхождение пробиотических штаммов из организма человека может повысить вероятность успеха, поскольку пробиотический

штамм может лучше функционировать в среде, схожей с той, из которой он был первоначально выделен.

М. Bosch et al. [32] подчеркнули, что *L. plantarum* СЕСТ 7315 и СЕСТ 7316 показали высокую способность выживать в условиях желудочно-кишечного тракта и адгезии к эпителиальным клеткам кишечника, а также высокую ингибирующую активность в отношении широкого спектра энтеропатогенов и способность индуцировать выработку противовоспалительного цитокина IL-10. Была подтверждена способность штаммов *L. plantarum* СЕСТ 7315 и СЕСТ 7316 выживать в условиях низких значений pH и при воздействии лизоцима и желчи в концентрациях, аналогичных тем, что присутствуют соответственно в ротовой полости и кишечнике. При этом интересно отметить, что *L. plantarum* СЕСТ 7315 обладает лучшей способностью выживания под воздействием лизоцима, тогда как *L. plantarum* СЕСТ 7316 лучше выживал в кислой среде и при добавлении желчи [32]. Кроме этого, установлено, что оба штамма обладают адгезивной способностью относительно клеток кишечной стенки. Эти результаты, по-видимому, указывают на различные и независимые механизмы устойчивости к обсуждаемым неблагоприятным условиям. С другой стороны, адгезия к эпителиальным клеткам кишечника обеспечивает взаимодействие с поверхностью слизистой оболочки, облегчая контакт с ассоциированной с кишечником лимфоидной тканью, опосредующей местные и системные иммунные эффекты, и обеспечивает конкурентное исключение патогенных бактерий из кишечника.

Особо следует подчеркнуть, что *L. plantarum* СЕСТ 7315 и СЕСТ 7316 показали высокую способность подавлять широкий спектр энтеральных патогенов, включая грамотри-

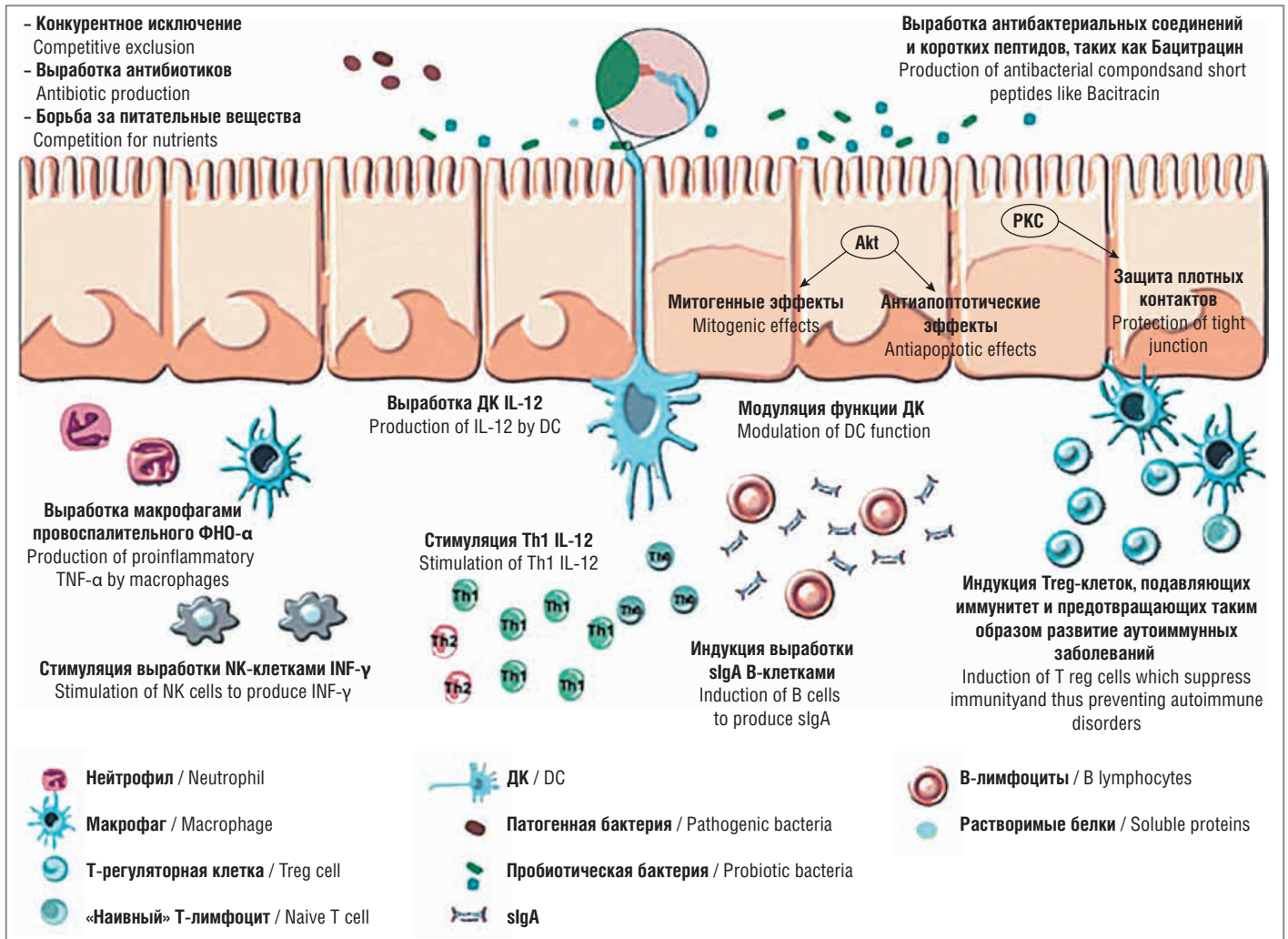


Рис. 4. Модуляция иммунной системы хозяина пробиотиками и их производными [26].

PKC — протеинкиназа C, ФНО-α — фактор некроза опухоли, NK-клетки — естественные клетки-киллеры, ДК — дендритные клетки

Fig. 4. Modulation of the host immune response by probiotics and their derivatives [32].

PKC — protein kinase C, TNF-α — tumor necrosis factor α, NK cells — natural killer cells, DC — dendritic cell

цательные, такие как *E. coli*, *S. enterica* и *Y. enterocolitica*, и грамположительные патогены, такие как *B. subtilis* и *Cl. botulinum*. При этом было отмечено, что ингибирующая активность *L. plantarum* СЕСТ 7315 и СЕСТ 7316 была даже выше, чем у штамма *L. rhamnosus* GG. Высказывается предположение, что антагонистическая активность *L. plantarum* СЕСТ 7315 и СЕСТ 7316 может быть связана с выработкой низкомолекулярных метаболитов (таких как перекись водорода, молочная и уксусная кислота), а не с продукцией бактериоцинов, которые обычно проявляют ингибирующий эффект только против близкородственных видов. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить механизм, посредством которого *L. plantarum* СЕСТ 7315 и СЕСТ 7316 оказывают свое широкое ингибирующее действие.

Нельзя не отметить и тот факт, что оба пробиотических штамма *L. plantarum* (СЕСТ 7315 и СЕСТ 7316) индуцируют выработку противовоспалительных цитокинов (IL-10), особенно при их совместном применении. IL-10 обладает плеiotропными эффектами в иммуномодуляции и воспалении, являясь важным иммунорегулятором. Так, он подавляет синтез провоспалительных цитокинов и уменьшает активность антигенпрезентирующих клеток. С другой стороны, IL-10 повышает выживаемость, пролиферацию

В-клеток и выработку ими антител. Результаты исследования J. Mañé et al. [33] свидетельствуют о том, что применение комбинации *L. plantarum* СЕСТ 7315 и СЕСТ 7316 приводит к увеличению количества В-лимфоцитов (CD19⁺), NK (CD56⁺CD16⁺) и антигенпрезентирующих клеток (HLA-DR⁺) в дополнение к усилению активации CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток.

Иммуномодулирующий эффект пробиотика, содержащего комбинацию *L. plantarum* СЕСТ 7315 и СЕСТ 7316, также был продемонстрирован в исследовании под руководством М. Bosch, в котором изучали его влияние на особенности иммунитета у пожилых людей в ответ на вакцинацию против гриппа [34]. Все волонтеры были привиты трехвалентной гриппозной вакциной (A/Wisconsin/67/2005 NYMC X161B (H3N2), A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1) и B/Malaysia/2506/2004) в рамках кампании по вакцинопрофилактике, проводившейся в Испании в 2006–2007 гг. Добровольцы были рандомизированы на три группы: в одной из них пробиотик назначали из расчета 5×10⁹ КОЕ/сут, в другой — 5×10⁸ КОЕ/сут в 20 г сухого обезжиренного молока. Группу контроля составили пациенты, которые получали плацебо (20 г сухого обезжиренного молока). Продолжительность приема указанных препаратов составила 3 мес. Проанализировав полученные результаты, авторы пришли к выводу, что употребление

L. plantarum СЕСТ 7315/7316 в течение 3 мес. после вакцинации стимулирует выработку гриппо-специфических антител всех классов: IgM, IgA и IgG.

В настоящее время в арсенале врачей-педиатров появился новый витаминно-минеральный комплекс Бифистим® Иммуно, в состав которого включены два штамма лактобактерий *L. plantarum* — СЕСТ 7315 и СЕСТ 7316, а также витамины А, С, группы В, цинк и селен, которые обеспечивают комплексный подход к иммунной защите с клинически подтвержденным позитивным эффектом. Препарат разрешен для использования у детей 7 лет и старше. Применение Бифистим® Иммуно может способствовать поддержанию иммунной системы и позволит эффективно предупреждать у детей развитие инфекционно-воспалительных заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время активно изучается роль микроорганизмов в иммунной регуляции, ведется поиск новых иммуномодулирующих видов микроорганизмов, определение их ключевых эффекторных молекул и их влияния на иммунную систему хозяина. Это обусловило возможность поиска средств коррекции иммунных расстройств среди пробиотиков. Соблюдение разработчиками и производителями требований контроля эффективности и безопасности способствует появлению на рынке безопасных пробиотиков, которые могут служить действенным инструментом для укрепления противоинфекционной защиты. ▲

Литература / References

- Gebrayel P., Nicco C., Al Khodor S. et al. Microbiota medicine: towards clinical revolution. *J Transl Med.* 2022;20(1):111. DOI: 10.1186/s12967-022-03296-9.
- Ahern P.P., Maloy K.J. Understanding immune-microbiota interactions in the intestine. *Immunology.* 2020;159(1):4–14. DOI: 10.1111/imm.13150.
- Hertli S., Zimmermann P. Molecular interactions between the intestinal microbiota and the host. *Mol Microbiol.* 2022;117(6):1297–1307. DOI: 10.1111/mmi.14905.
- Agus A., Planchais J., Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe.* 2018;23(6):716–724. DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.003.
- Asadi A., Shadab Mehr N., Mohamadi M.H. et al. Obesity and gut-microbiota-brain axis: A narrative review. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(5):e24420. DOI: 10.1002/jcla.24420.
- Samuelson D.R., Welsh D.A., Shellito J.E. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol.* 2015;6:1085. DOI: 10.3389/fmicb.2015.01085.
- Calder P.C., Ortega E.F., Meydani S.N. et al. Nutrition, Immunosenescence, and Infectious Disease: An Overview of the Scientific Evidence on Micronutrients and on Modulation of the Gut Microbiota. *Adv Nutr.* 2022;13(5):S1–S26. DOI: 10.1093/advances/nmac052.
- Cani P.D. Human gut microbiome: Hopes, threats and promises. *Gut.* 2018;67:1716–1725. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316723.
- Rooks M.G., Garrett W.S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:341–352. DOI: 10.1038/nri.2016.42.
- Espírito Santo C., Caseiro C., Martins M.J. et al. Gut Microbiota, in the Halfway between Nutrition and Lung Function. *Nutrients.* 2021;13(5):1716. DOI: 10.3390/nu13051716.
- Mowat A.M., Agace W.W. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:667–685. DOI: 10.1038/nri3738.
- Bain C.C., Mowat A.M. Macrophages in intestinal homeostasis and inflammation. *Immunol Rev.* 2014;260:102–117. DOI: 10.1111/imr.12192.
- Groschwitz K.R., Hogan S.P. Intestinal barrier function: Molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:3–20. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.038. quiz 21–2.
- Hooper L.V., MacPherson A.J. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:159–169. DOI: 10.1038/nri2710.
- Belkaid Y., Hand T.W. Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation. *Cell.* 2014;157:121–141. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011.
- Tsolis R.M., Bäuml A.J. Gastrointestinal host-pathogen interaction in the age of microbiome research. *Curr Opin Microbiol.* 2020;53:78–89. DOI: 10.1016/j.mib.2020.03.002.
- Zheng L., Kelly C.J., Battista K.D. et al. Microbial-Derived Butyrate Promotes Epithelial Barrier Function through IL-10 Receptor-Dependent Repression of Claudin-2. *J Immunol.* 2017;199:2976–2984. DOI: 10.4049/jimmunol.1700105.
- Furusawa Y., Obata Y., Fukuda S. et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature.* 2013;504:446–450. DOI: 10.1038/nature12721.
- Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N. et al. The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic Treg Cell Homeostasis. *Science.* 2013;341:569–573. DOI: 10.1126/science.1241165.
- Pandiyar P., Bhaskaran N., Zou M. et al. Microbiome Dependent Regulation of Tregs and Th17 Cells in Mucosa. *Front Immunol.* 2019;10:426. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00426.
- Lee N., Kim W.-U. Microbiota in T-cell homeostasis and inflammatory diseases. *Exp Mol Med.* 2017;49:e340. DOI: 10.1038/emm.2017.36.
- König J., Wells J., Cani P. et al. Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7:e196. DOI: 10.1038/ctg.2016.54.
- Paone P., Cani P.D. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: The expected slimy partners? *Gut.* 2020;69:2232–2243. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322260.
- Sundararaman A., Ray M., Ravindra P.V., Halami P.M. Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020;104(19):8089–8104. DOI: 10.1007/s00253-020-10832-4.
- Gordon S. Elie Metchnikoff: father of natural immunity. *Eur J Immunol.* 2008;38:3257–3264. DOI: 10.1002/eji.200838855.
- Yadav M.K., Kumari I., Singh B. et al. Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2022;106(2):505–521. DOI: 10.1007/s00253-021-11646-8.
- Kanauchi O., Andoh A., AbuBakar S., Yamamoto N. Probiotics and paraprobiotics in viral infection: clinical application and effects on the innate and acquired immune systems. *Curr Pharm Des.* 2018;24:710–717. DOI: 10.2174/1381612824666180116163411.
- Hao Q., Lu Z., Dong B.R. et al. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;9:CD006895. DOI: 10.1002/14651858.CD006895.pub2.
- Grudzien M., Rapak A. Effects of natural compounds on NK cell activation. *J Immunol Res.* 2018;2018:4868417–4868411. DOI: 10.1155/2018/4868417.
- Belkaid Y., Hand T. Role of the Microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014;157:121–141. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011.
- Martinez V., López Q., Gassull M.A. et al. Strains of *Lactobacillus plantarum* as probiotics. *European Patent.* 2007; 07121817.6.
- Bosch M., Rodríguez M., García F. et al. Probiotic properties of *Lactobacillus plantarum* CECT 7315 and CECT 7316 isolated from faeces of healthy children. *Lett Appl Microbiol.* 2012;54(3):240–246. DOI: 10.1111/j.1472-765X.2011.03199.x.
- Mañé J., Pedrosa E., Lorén V. et al. A mixture of *Lactobacillus plantarum* CECT 7315 and CECT 7316 enhances systemic immunity in elderly subjects. A dose-response, double-blind, placebo-controlled, randomized pilot trial. *Nutr Hosp.* 2011;26(1):228–235. PMID: 21519752.
- Bosch M., Méndez M., Pérez M. et al. *Lactobacillus plantarum* CECT7315 and CECT7316 stimulate immunoglobulin production after influenza vaccination in elderly. *Nutr Hosp.* 2012;27(2):504–509. DOI: 10.1590/S0212-16112012000200023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Каннер Екатерина Валерьевна — д.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0003-3204-1846.

Заплатников Андрей Леонидович — д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

Каннер Илья Дмитриевич — студент 5-го курса МГУ имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4632-0547.

Фарбер Ирина Михайловна — к.м.н., ассистент кафедры детских болезней клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-6919-6732.

Контактная информация: Каннер Екатерина Валерьевна, e-mail: ekanner@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 02.03.2023.

Поступила после рецензирования 27.03.2023.

Принята в печать 19.04.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Ekaterina V. Kanner — Dr. Sc. (Med.), senior researcher of the Clinical Department of Infectious Diseases, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3204-1846.

Andrey L. Zaplatnikov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Vice-chancellor for Instructional Work, Head of the Prof. N.N. Gavryushov Department of Neonatology, professor of the Acad. G.N. Speranskiy Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

Il'ya D. Kanner — 5th-grade student, Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4632-0547.

Irina M. Farber — C. Sc. (Med.), Assistant of the Department of Children's Diseases, N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6919-6732.

Contact information: Ekaterina V. Kanner, e-mail: ekanner@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 02.03.2023.

Revised 27.03.2023.

Accepted 19.04.2023.

Бифистим®

Иммуно

УНИКАЛЬНЫЙ¹ ИММУНОБИОТИК²

для активного иммунного ответа



Пробиотик с **Lactobacillus plantarum** СЕСТ 7315 и СЕСТ 7316 – эффективными штаммами в стимуляции иммунитета, что подтверждено клинически³

- 📌 Витамины и микроэлементы дополнительно для поддержания активного иммунного ответа:
 - А • В6 • В9 • В12 • С
 - сульфат цинка • селенит натрия

📌 Удобный прием – 1 капсула в день⁴

📌 Разрешен к применению детям с 7 лет

Реклама

СоГР № АМ,01,07,01,003,Р,000558,10,21

1. Среди продуктов ООО «АнвиЛаб»

2. Пробиотический комплекс для поддержания иммунитета

3. Chong HX, Yusoff NAA, Hor YJ, Lew LC, Jaafar MH, Choi SB, Yusoff MSB, Wahid N, Abdullah MFIL, Zakaria N, Ong KL, Park YH, Liong MT 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.

4. Продолжительность приема – 1 месяц

ANVI
LABORATOIRE

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ.
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.