

Імуномодулюючі ефекти пробіотиків

У статті розглянуто імуномодулюючі ефекти пробіотиків роду *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*, які зумовлюють доцільність застосування препаратів на їх основі у клінічній практиці. Наведено дані щодо позитивного впливу пробіотиків при запальних захворюваннях кишечника та алергічній патології як у дітей, так і у дорослих. Представлено можливість та переваги застосування комбінації *Vacillus coagulans* із вітамінами B₉ та B₁₂ у складі препарату Лактовіт Форте.

Ключові слова: пробіотики, пробіотичні бактерії, модуляція імунної відповіді, імунітет, уроджений імунітет, адаптивний імунітет, *Vacillus coagulans*, Лактовіт Форте.

Вступ

Пробіотиками вважають живі мікроорганізми, які корисно впливають на здоров'я, покращуючи кишково-мікробний баланс господаря (FAO/WHO, 2012; Fiocchi A. et al., 2015). Більшість пробіотиків належать до роду *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*.

Кисломолочні бактерії — звичайні мешканці мікрофлори кишечника людини, більшість із них вважається безпечними при застосуванні у ролі пробіотиків. Вони переважно не патогенні, грампозитивні, каталазанегативні, здебільшого не спорожні утворювати спори. Вони включають бактерії, що належать до кількох родів — *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Leuconostoc* та *Lactobacillus* (Лукьянова Е.М. і соавт., 2005; Ньяньковський С.Л., Івахненко О.С., 2013; Frei R. et al., 2015).

До пробіотиків належать бактерії роду *Bifidobacterium*, деякі *Escherichia coli* та *Saccharomyces cerevisiae* (Dongarrà M.L. et al., 2013).

На сьогодні досягнутий певний консенсус щодо позитивного впливу пробіотиків при запальних захворюваннях кишечника та алергічній патології як у дітей, так і у дорослих (Peña J.A. et al., 2005; Волосовец А.П. і соавт., 2013; Fitzpatrick L.R., 2013; Fiocchi A. et al., 2015). Продемонстровано, що вони модулюють проникність епітеліальних бар'єрів, змінюють запальний потенціал епітеліальних клітин, конкурують із патогенами за колонізацію слизової оболонки чи безпосередньо змінюють активність імунних клітин (Dongarrà M.L. et al., 2013). Взаємодія між імунною системою слизової

оболонки та мікробіотою людини відіграє суттєву роль у підтримці гомеостазу слизової оболонки, тому терапевтичні підходи, спрямовані на модуляцію імунної системи слизової оболонки кишечника за допомогою пробіотиків, вважають цікавим інструментом для лікування у разі різної імунопатології у людини (Лукьянова Е.М. і соавт., 2005; Delcenserie V. et al., 2008; Frei R. et al., 2015).

Механізми дії пробіотиків інтенсивно вивчаються. На сьогодні проведено багато досліджень щодо впливу різних пробіотичних штамів на імунологічний профіль людини. Доведено, що пробіотики можуть впливати на імунні функції різними шляхами, але механізм їх дії є штамспецифічним (Delcenserie V. et al., 2008; Dongarrà M.L. et al., 2013; Frei R. et al., 2015).

Пробіотики та вроджений імунітет

Взаємодія між штамми пробіотиків та ентероцитами відіграє важливу роль у контрольованій секреції цитокінів та хемокінів епітеліальними клітинами. Продемонстровано, що деякі пробіотичні організми можуть модулювати експресію про- та протизапальних молекул залежно від штаму. Наприклад *Lactobacillus sakei* індукує експресію інтерлейкіну (ІЛ)-1β, ІЛ-8 та фактора некрозу пухлини (tumor necrosis factor — TNF)-α, тоді як *Lactobacillus johnsonii* стимулює вироблення трансформуючого фактора росту-β в Сасо-2-клітинах (Delcenserie V. et al., 2008).

Багато штамів пробіотиків можуть впливати на вроджені захисні механізми, такі як фагоцитоз та активність природних кілерних клітин (табл. 1) (Delcenserie V. et al., 2008; Rizzello V. et al., 2011).

Таблиця 1. Вплив пробіотиків на імунні функції

Імунологічний ефект	Пробіотичні штами	Джерела літератури
Підвищення фагоцитозу	<i>Lactobacillus acidophilus (johnsonii) La1</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Bifidobacterium lactis Bb12</i> <i>Bifidobacterium lactis HN019</i> <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> <i>Lactobacillus rhamnosus HN001 Bacillus coagulans</i>	Arunachalam K. et al. (2000) Donnet-Hughes A. et al. (1999) Pelto L. et al. (1998) Perdigón G. et al. (1988) Schiffrin E.J. et al. (1995) Schiffrin E.J. et al. (1997) Babar V. et al. (2012)
Підвищення активності природних кілерних клітин	<i>Lactobacillus rhamnosus HN001</i> <i>Bifidobacterium lactis HN109</i> <i>Lactobacillus casei subsp. casei</i> + декстран	Gill H.S. et al. (2001) Ogawa T. et al. (2006) Sheih Y.H. et al. (2001)
Стимуляція продукції імуноглобуліну (Ig) A	<i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Lactobacillus acidophilus (johnsonii) La1</i> <i>Lactobacillus casei rhamnosus GG</i> <i>Bifidobacterium lactis Bb12</i> <i>Bacillus coagulans</i>	Fukushima Y. et al. (1998) Ibnou-Zekri N. et al. (2003) Isolauri E. et al. (1995) Kaila M. et al. (1995) Link-Amster H. et al. (1994) Majamaa H. et al. (1995) Park J.H. et al. (2002) Duc le H. et al. (2004a)
Пригнічення проліферації лімфоцитів. Індукція апоптозу	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> <i>Lactobacillus casei GG</i> <i>Bifidobacterium lactis</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> <i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Lactobacillus paracasei</i> <i>Escherichia coli Nissle 1917</i>	Carol M. et al. (2006) Pessi T. et al. (1999) Sturm A. et al. (2005) von der Weid T. et al. (2001)
Підвищення клітинно-опосередкованого імунітету	<i>Lactobacillus casei Shirota</i> <i>Bacillus coagulans</i>	de Waard R. et al. (2003) Babar V. et al. (2012)

Таблиця 2. Дія пробіотичних штамів на дозрівання ДК

Пробіотичні штами	Механізм дії	Джерела літератури
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	↑ проліферації та активації Т-клітин	Braat H. et al. (2004)
<i>Lactobacillus reuteri</i>	↓ ІЛ-12, ІЛ-6, TNF-α, інгібує експресію В7.2, індукує диференціацію регуляторних Т-клітин	Christensen H.R. et al. (2002) Smits H.H. et al. (2005)
<i>Lactobacillus casei subsp. Alactus</i>	↑ ІЛ-12, ІЛ-6, TNF-α	Christensen H.R. et al. (2002)
<i>Bifidobacterium longum</i>	↑ ІЛ-10, ІЛ-12	Rigby R.J. et al. (2005)
<i>Lactobacillus casei</i>	Індукує диференціацію регуляторних Т-клітин	Smits H.H. et al. (2005)
<i>Lactobacillus gasseri</i>	↑ ІЛ-12 та ІЛ-18, але не ІЛ-10	Mohamadzadeh M. et al. (2005)
<i>Lactobacillus johnsonii</i>		
<i>Lactobacillus reuteri</i>		
<i>Lactobacillus casei</i>	↑ ІЛ-12 через макрофаги	Shida K. et al. (2006)
<i>Bacillus coagulans</i>	↓ ІЛ-2	Jensen G.S. et al. (2010)
	↑ ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10, TNF-α, інтерферон (ІНФ)-γ	

Таблиця 3. Здатність пробіотичних штамів змінювати баланс Th1/Th2

Пробіотичні штами	Механізм дії	Джерела літератури
<i>Lactobacillus plantarum</i>	↑ Тх1	Pochard P. et al. (2002)
<i>Lactococcus lactis</i>	↑ Тх1	Pochard P. et al. (2002)
<i>Lactobacillus casei</i>	↑ Тх1	Pochard P. et al. (2002)
		Perdigón G. et al. (2002)
<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	↑ Тх1	Pochard P. et al. (2002)
		Sheil B. et al. (2004)
<i>Lactobacillus casei Shirota</i>	↑ Тх1	Shida K. et al. (2002)
<i>Lactobacillus salivarius</i>	↓ Тх1	Sheil B. et al. (2004)
<i>Bifidobacterium infantis</i>	↓ Тх1	McCarthy J. et al. (2003)
<i>Lactobacillus reuteri</i>	↓ Тх1	Peña J.A. et al. (2005)
<i>Escherichia coli Nissle 1917</i>	↓ Тх1	Sturm A. et al. (2005)
<i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i>	↑ Тх1	Perdigón G. et al. (2002)
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	↑ Тх1, ↑ Тх2	Perdigón G. et al. (2002)
<i>Lactobacillus rhamnosus HN001</i>	↑ Тх1, ↑ Тх2	Cross M.L. et al. (2002)
<i>Bacillus coagulans</i>	↑ Тх1	Baron M. (2009)

Пробіотики та адаптивний імунітет

Ключовою клітиною, яка бере участь в імунній відповіді під впливом пробіотиків, є дендритна клітина (ДК) (Rizzello V. et al., 2011; Frei R. et al., 2015).

ДК кишечника локалізуються у спеціальній лімфоїдній тканині, асоційованій із кишечником (gut-associated lymphoid tissue — GALT) (Dongarrà M.L. et al., 2013). Це тип ембріональних клітин, які залучаються у ролі «датчиків» мікробних лігандів шляхом активації вроджених імунних рецепторів (рецептори розпізнавання антигенних структур (pattern recognition receptors — PRR), toll-like рецептори (TLR), С-тип рецепторів лектинів та ін.). Щодо пробіотичної сигналізації одним із найбільш досліджених рецепторів є TLR-2, який разом із TLR-1 або TLR-6 розпізнає пептидоглікан стінки клітини, ліпотьейхоєву кислоту та ліпопептиди (Heipne H., Lien E., 2003). Сигнальні шляхи, які активуються за участю бактеріальних молекул, дозволяють змінити фенотипи ДК та секрецію цитокінів, що є основою інтеграції мікробного метаболізму та метаболізму носія з імунними функціями. Так, вплив антигенів нитчастих бактерій індукують CD103⁺ ДК кишечника, які відіграють важливу роль для локальної індукції Th17-лімфоцитів (Dasgupta S. et al., 2014; Goto Y. et al., 2014). Капсульний полісахарид А із *Bacteroides fragilis* продемонстрував взаємодію безпосередньо із плазмацитоїдними ДК через TLR-2 із секрецією молекул, які мають захисну функцію від розвитку коліту та стимулюють CD4⁺-клітини для секреції ІЛ-10 (Jones S.E. et al., 2014; Schiavi E. et al., 2015). Екзополісахарид із *Bacillus subtilis* запобігає запаленню кишечника, що стимулюється *Citrobacter rodentium* і залежить від сигналізації TLR-4 та *MyD88* (Jones S.E. et al., 2014).

Оскільки ДК є головною у розвитку толерантності, пробіотики можуть модулювати імунну реакцію шляхом впливу на дозрівання та активацію ДК (табл. 2) (Vega-Lopez M., Cole M.F., 2012).

ДК власних пластинок слизової оболонки кишечника захоплюють антигени пробіотичних штамів через PRR шляхом надсилання своїх дендритів між кишковими епітеліальними клітинами, відкриваючи щільні сполучення між епітелієм або через трансцитоз М-клітин (Delcenserie V. et al., 2008) (рисунок).

Сигнали, які передаються від PRR ДК до Т-хелперних клітин (із залученням HLA/TCR-комплексу, костимулювальних сигналів, секреції різного профілю цитокінів) визначають у подальшому характер імунної відповіді та індукують ефекторні функції,

пов'язані з Th1-, Th2- та Th17-клітинами. Результати проведених досліджень свідчать, що різні штами пробіотиків можуть впливати на секрецію різних профілів цитокінів із про- та протизапальною дією.

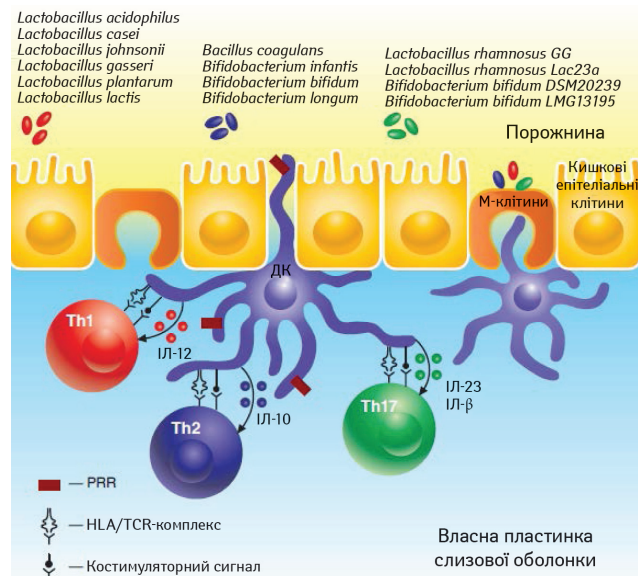


Рисунок. Механізми поляризації Т-клітин під впливом пробіотиків HLA (human leukocyte antigens) – людські лейкоцитарні антигени; TCR (T-cell receptors) – Т-клітинні рецептори.

Вважається, що всі кисломолочні бактерії, такі як *Lactobacillus plantarum*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus GG*, інгібують Th2-імунну відповідь. Ці бактерії суттєво зменшують продукцію ІЛ-4 та ІЛ-5 мононуклеарними клітинами периферичної крові (Delcenserie V. et al., 2008).

З іншого боку, в багатьох дослідженнях зазначено, що пробіотики сприяють виробленню ІЛ-10 — цитокіну, який продукується багатьма клітинами, в тому числі Th2, ДК, моноцитами, В-клітинами, кератиноцитами та регуляторними Т-клітинами. ІЛ-10 має протизапальну дію та інгібує Th1-імунні реакції (Delcenserie V. et al., 2008).

Хоча результати цих досліджень демонструють важливу роль пробіотиків у визначенні балансу Th1/Th2, виявляється, що деякі пробіотики впливають на обидві субпопуляції (табл. 3).

Пробіотичні бактерії *Lactobacillus rhamnosus Lac23a*, *Lactobacillus rhamnosus GG* можуть пригнічувати реакції Th17 через прямі, а також непрямі механізми. Th17-клітини продукують ІЛ-17, що спричиняє запалення тканини. Пробіотичні штами інгібують активність Th17 та ІЛ-17, індукуючи проліферацію субпопуляції Т-регуляторних клітин та Th1-шляхом індукції вироблення ІЛ-23, ІЛ-27, який пригнічує утворення ІЛ-17 або стимулює TLR-9 на Th17-клітинах (Heine H., Lien E., 2003; Vega-Lopez M., Cole M.F., 2012; Dongarrà M.L. et al., 2013). Таким чином, імунологічні ефекти пробіотиків штамспецифічні та пов'язані з:

- модуляцією вродженої імунної відповіді за рахунок впливу на процеси дозрівання ДК як результат взаємодії певного штаму з ентероцитами кишечника та ДК;
 - Th1-/Th2-цитокіновим балансом та переважно посиленням Th1-хелперної імунної відповіді й потенційно можливістю зменшення Th2-хелперної імунної відповіді;
 - проліферацією Т-регуляторних клітин та їх функцій.
- Здатність деяких пробіотичних штамів модулювати Th2-хелперну імунну відповідь і сприяти проліферації Т-регуляторних клітин обґрунтувало їх включення до комплексу заходів первинної профілактики алергічних захворювань, а саме у:
- період вагітності та годування грудьми при високому ризикі розвитку алергії у дитини;
 - малюків із ризиком цієї патології (Fiocchi A. et al., 2015).

Можливості застосування пробіотиків на основі *Bacillus coagulans*

Серед великої кількості пробіотиків останнім часом увагу науковців привертає одна з найбільш перспективних спороутворюючих лактобактерій *Bacillus coagulans* (оригінальна назва — *Lactobacillus sporogenes*), яка має переваги щодо більшості інших бактерій, застосовуваних в ролі пробіотиків.

Bacillus coagulans не руйнується під впливом шлункового соку і жовчі. Сопрягаючи в дванадцятипалу кишку, спори проростають у вегетуючі бактерії в кишечнику людини і проявляють свої пробіотичні ефекти (Gilliland S.E. et al., 1984; Klaenhammer T.R., Kullen M.J., 1999; Hyronimus B. et al., 2000; Dunne C. et al., 2001). Крім того, *Bacillus coagulans* стійка до дії антибіотиків. Завдяки цьому пробіотик можна застосовувати разом зі стандартною антибіотикотерапією без ризику пригнічення його активності (Adami A., Cavazzoni V., 1993; Babar V. et al., 2012; Abdul K. et al., 2015).

Bacillus coagulans належить до напіврезидентних бактерій: виконавши в організмі людини функцію пробіотика, повільно покидає організм, не порушуючи індивідуальний склад мікрофлори кишечника.

Цей пробіотик займає проміжне положення між родом *Bacillus* і *Lactobacillus*, який продукує молочну кислоту. Молочна кислота виявляє антибактеріальну дію і за рахунок метаболічного ефекту (проходить крізь мембрани бактерій і знижує внутрішньоклітинний рН) впливає на окисне фосфорилування у клітинах. Бактеріоцини *Bacillus coagulans* інгібують як грампозитивну, так і грамотришні флору, а також деякі гнильні гриби роду *Fusarium* (Czasczyk K. et al., 2002).

У ряді експериментальних та клінічних досліджень доведено, що *Bacillus coagulans* виявляє імуномодулюючу дію: підвищує рівень антитіл, стимулює клітинний імунітет та фагоцитоз (Ostad S.N. et al., 2009; Jensen G.S. et al., 2010; Babar V. et al., 2012). При цьому вплив на імунну систему зумовлений дією метаболітів бактерії, клітинної стінки та спор.

Вивчення впливу *Bacillus coagulans* на продукцію цитокінів показало пригнічення синтезу ІЛ-2, посилення продукції ІЛ-4, ІЛ-10, і особливо ІЛ-6, незначне збільшення продукції TNF- α , достовірне збільшення INF- γ (див. табл. 2) (Jensen G.S. et al., 2010). Вважається, що спори бактерій цього роду можуть бути захоплені М-клітинами слизової оболонки кишечника, які здійснюють їх передачу в Пейєрові пляшки і далі в лімфатичні вузли. В експерименті пероральне введення спор мишам викликало системну імунну відповідь у вигляді підвищення ІgG2a і місцеву реакцію —

секрецію ІgА. Результати аналізу мРНК цитокінів лімфоцитів імунної системи кишечника свідчать про ранню індукцію INF- γ і TNF- α (Duc le H. et al., 2004b).

В останні роки встановлено імуномодулюючий ефект *Bacillus coagulans* в умовах антибіотикоасоційованої діареї, пов'язаної з *Clostridium difficile* (Fitzpatrick L.R., 2013). Механізм терапевтичного ефекту *Bacillus coagulans* при цій патології полягає в пригніченні секреції хемокинів, міграції нейтрофілів і зменшенні експресії циклооксигенази-2 в товстому кишечнику (Mandel D.R. et al., 2010; Fitzpatrick L.R. et al., 2011; Fitzpatrick L.R., 2013).

У клінічному дослідженні доведена здатність *Bacillus coagulans* підвищувати Т-клітинну відповідь при вірусних інфекціях, а саме вірогідне підвищення CD3⁺CD69⁺-клітин, ІЛ-6 та ІЛ-8, INF- γ , TNF- α у відповідь на експозицію аденовірусу та вірусу грипу А (Baron M., 2009).

Bacillus coagulans зумовлює також антиоксидантну та гіпохлестеринемічну активність, сприяє переварюванню лактози (Kumar O.R.M., Christopher K.J., 1989; Mohan J.C. et al., 1990; Kodali V.P., Sen R., 2008).

На основі цієї бактерії на світовому фармацевтичному ринку з'явився ряд препаратів із доведеною клінічною ефективністю (Sanders M.E. et al., 2003; Babar V. et al., 2012). В Україні це **Лактовіт Форте**, в якому *Bacillus coagulans* міститься в комбінації з вітамінами В₉ (фолієва кислота) та В₁₂ (ціанкобаламін). Доцільність введення вітамінів В₉ і В₁₂ до складу препарату Лактовіт Форте полягає, з одного боку, у сприянні росту та розмноженню *Bacillus coagulans* та, з іншого — у посиленні імуномодулюючого ефекту та відновної дії на слизову оболонку кишечника. Вітамін В₁₂ підвищує антиінфекційну резистентність організму за рахунок росту бактерицидної та опсонізуючої активності плазми крові, збільшення продукції антитіл, посилення фагоцитарної активності лейкоцитів, стимулювання утворення INF. Вітамін В₉ також впливає на імунну систему. У разі його дефіциту відзначено пригнічення CD8⁺ і NK-клітин (що асоційоване зі зниженням резистентності до інфекцій), а також доведено зменшення виживаності Т-регуляторних клітин, яке призводить до підвищення чутливості кишечника до запальних процесів інфекційного й аутоімунного характеру (Troen A.M. et al., 2006; Kodali V.P., Sen R., 2008; Kinoshita M. et al., 2012). Вітаміни В₉ і В₁₂ необхідні для процесу кровотворення і профілактики розвитку анемії, мають репаративні та імуномодулюючі властивості.

Таким чином, основний фармакологічний ефект *Bacillus coagulans* проявляється за рахунок її імуномодулюючих властивостей. *Bacillus coagulans* стимулює клітинний і гуморальний імунітет. Ефективність пробіотиків, що містять спори *Bacillus coagulans*, підтверджена даними доказової медицини. Комбінація *Bacillus coagulans* із вітамінами В₉ і В₁₂ у складі препарату Лактовіт Форте розширює клінічні можливості застосування цього препарату, що обґрунтовує його вибір не лише при порушенні балансу мікрофлори внаслідок антибактеріальної терапії, кишкових інфекцій, а також при супутній соматичній патології — анемії, синдромі мальабсорбції, імунологічних порушеннях у відновний період після перенесених інфекційних захворювань, операцій, опіків і травм, променевої та хіміотерапії — як засобу профілактики інфекційних та алергічних захворювань. З цією метою Лактовіт Форте призначають залежно від віку:

- дітям віком від 6 міс до 2 років — по ½ капсули (разова доза);
- дітям віком старше 2 років та дорослим — по 1 капсулі 2 рази на добу за 40 хв або безпосередньо перед прийомом їжі протягом не менше 4–6 тиж.

Для дітей віком до 2 років рекомендовано відкрити капсулу та розчинити її вміст у 10 мл грудного молока чи охолодженої до кімнатної температури кип'яченої води.

Список використаної літератури

- Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Макуха Н.Т. і др. (2013) Теоретическое обоснование превентивной роли кишечной микрофлоры в генезе аллергических заболеваний у детей. Дитячий лікар, 4(25): 5–8.
- Лукьянова Е.М., Янковский Д.С., Антипин Ю.Г. і др. (2005) К вопросу о поликомпонентности пробиотиков. Здоровье женщины, 3(23): 186–194.
- Няньковський С.Л., Івахненко О.С. (2013) Роль і місце пробіотиків у профілактиці й лікуванні алергії у дітей. Дитячий лікар, 4: 24–31.

- Abd hul K., Ganesh M., Shanmughapriya S. et al.** (2015) Bacteriocinogenic potential of a probiotic strain *Bacillus coagulans* [BDU3] from Ngari. Int. J. Biol. Macromol., 79: 800–806.
- Adami A., Cavazzoni V.** (1993) Biomass production, preservation and characteristics of a strain of *Bacillus coagulans* as probiotic. Microbiol. Alim. Nutr., 11: 93–100.
- Arunachalam K., Gill H.S., Chandra R.K.** (2000) Enhancement of natural immune function by dietary consumption of *Bifidobacterium lactis* (HNO19). Eur. J. Clin. Nutr., 54(3): 263–267.
- Babar V., Thomas R., Bhaskar M.** (2012) Immunomodulatory activity of *Lactobacillus sporogenes*. Int. J. Ther. Appl., 3: 32–38.
- Baron M.** (2009) Apatented strain of *Bacillus coagulans* increased immune response to viral challenge. Postgrad. Med., 121: 114–118.
- Braat H., van den Brande J., van Tol E. et al.** (2004) *Lactobacillus rhamnosus* induces peripheral hyporesponsiveness in stimulated CD4+ T cells via modulation of dendritic cell function. Am. J. Clin. Nutr., 80(6): 1618–1625.
- Carol M., Borruel N., Antolin M. et al.** (2006) Modulation of apoptosis in intestinal lymphocytes by a probiotic bacteria in Crohn's disease. J. Leukoc. Biol., 79(5): 917–922.
- Christensen H.R., Frøkiaer H., Pestka J.J.** (2002) *Lactobacilli differentially* modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells. J. Immunol., 168(1): 171–178.
- Cross M.L., Mortensen R.R., Kudsk J., Gill H.S.** (2002) Dietary intake of *Lactobacillus rhamnosus* HNO1 enhances production of both Th1 and Th2 cytokines in antigen-primed mice. Med. Microbiol. Immunol., 191(1): 49–53.
- Czaczyk K., Trojanowska K., Mueller A.** (2002) Antifungal activity of *Bacillus coagulans* against *Fusarium* sp. Acta Microbiol. Pol., 51(3): 275–283.
- Dasgupta S., Erturk-Hasdemir D., Ochoa-Reparaz J. et al.** (2014) Plasmacytoid dendritic cells mediate anti-inflammatory responses to a gut commensal molecule via both innate and adaptive mechanisms. Cell Host. Microbe, 15(4): 413–423.
- de Waard R., Claassen E., Bokken G.C. et al.** (2003) Enhanced immunological memory responses to *Listeria monocytogenes* in rodents, as measured by delayed-type hypersensitivity (DTH), adoptive transfer of DTH, and protective immunity, following *Lactobacillus casei* Shirota ingestion. Clin. Diagn. Lab. Immunol., 10(1): 59–65.
- Delcenserie V., Martel D., Lamoureux M. et al.** (2008) Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. Curr. Issues Mol. Biol., 10(1–2): 37–54.
- Dongarrà M.L., Rizzello V., Muccio L. et al.** (2013) Mucosal immunology and probiotics. Curr. Allergy Asthma Rep., 13(1): 19–26.
- Donnet-Hughes A., Rochat F., Serrant P. et al.** (1999) Modulation of nonspecific mechanisms of defense by lactic acid bacteria: effective dose. J. Dairy Sci., 82(5): 863–869.
- Duc le H., Hong H.A., Barbosa T.M. et al.** (2004a) Characterization of *Bacillus* probiotics available for human use. Appl. Environ. Microbiol., 70(4): 2161–2171.
- Duc le H., Hong H.A., Uyen N.Q., Cutting S.M.** (2004b) Intracellular fate and immunogenicity of *B. subtilis* spores. Vaccine, 22(15–16): 1873–1885.
- Dunne C., O'Mahony L., Murphy L. et al.** (2001) *In vitro* selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with *in vivo* findings. Am. J. Clin. Nutr., 73(2 Suppl.): 386S–392S.
- FAO/WHO** (2012) Report of a Joint FAO/WHO Working group. Guidelines for evaluation of probiotics in food. London, Ontario, Canada.
- Fiocchi A., Pawankar R., Cuello-Garcia C. et al.** (2015) World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. World Allergy Organ. J., 8(1): 4.
- Fitzpatrick L.R.** (2013) Probiotics for the treatment of *Clostridium difficile* associated disease. World J. Gastrointest. Pathophysiol., 4(3): 47–52.
- Fitzpatrick L.R., Small J.S., Greene W.H. et al.** (2011) *Bacillus Coagulans* GBI-30 (BC30) improves indices of *Clostridium difficile*-induced colitis in mice. Gut Pathog., 3(1): 16.
- Frei R., Akdis M., O'Mahony L.** (2015) Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system: experimental data and clinical evidence. Curr. Opin. Gastroenterol., 31(2): 153–158.
- Fukushima Y., Kawata Y., Hara H. et al.** (1998) Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin A production in healthy children. Int. J. Food Microbiol., 42(1–2): 39–44.
- Gill H.S., Rutherford K.J., Cross M.L.** (2001) Dietary probiotic supplementation enhances natural killer cell activity in the elderly: an investigation of age-related immunological changes. J. Clin. Immunol., 21(4): 264–271.
- Gilliland S.E., Staley T.E., Bush L.J.** (1984) Importance of bile tolerance of *Lactobacillus acidophilus* used as a dietary adjunct. J. Dairy Sci., 67(12): 3045–3051.
- Goto Y., Panea C., Nakato G. et al.** (2014) Segmented filamentous bacteria antigens presented by intestinal dendritic cells drive mucosal Th17 cell differentiation. Immunity, 40: 594–607.
- Heine H., Lien E.** (2003) Toll-like receptors and their function in innate and adaptive immunity. Int. Arch. Allergy Immunol., 130(3): 180–192.
- Hyronimus B., Le Marrec C., Sassi A.H., Deschamps A.** (2000) Acid and bile tolerance of spore-forming lactic acid bacteria. Int. J. Food Microbiol., 61(2–3): 193–197.
- Ibnou-Zekri N., Blum S., Schiffrin E.J., von der Weid T.** (2003) Divergent patterns of colonization and immune response elicited from two intestinal *Lactobacillus* strains that display similar properties *in vitro*. Infect. Immun., 71(1): 428–436.
- Isolauri E., Joensuu J., Suomalainen H. et al.** (1995) Improved immunogenicity of oral D x RRV reassortant rotavirus vaccine by *Lactobacillus casei* GG. Vaccine, 13(3): 310–312.
- Jensen G.S., Benson K.F., Carter S.G., Endres J.R.** (2010) Ganded-BC30 cell wall and metabolites: anti-inflammatory and immune modulating effects *in vitro*. BMC Immunol., 11: 15.
- Jensen G.S., Benson K.F., Carter S.G., Endres J.R.** (2010) Ganded-BC30 cell wall and metabolites: anti-inflammatory and immune modulating effects *in vitro*. BMC Immunol., 11: 15.
- Jones S.E., Paynich M.L., Kearns D.B., Knight K.L.** (2014) Protection from intestinal inflammation by bacterial exopolysaccharides. J. Immunol., 192(10): 4813–4820.
- Kaila M., Isolauri E., Saxelin M. et al.** (1995) Viable versus inactivated *Lactobacillus strain* GG in acute rotavirus diarrhoea. Arch. Dis. Child., 72(1): 51–53.
- Kinoshita M., Kayama H., Kusu T. et al.** (2012) Dietary folic acid promotes survival of Foxp3+ regulatory T cells in the colon. J. Immunol., 189(6): 2869–2878.
- Klaenhammer T.R., Kullen M.J.** (1999) Selection and design of probiotics. Int. J. Food Microbiol., 50(1–2): 45–57.
- Kodali V.P., Sen R.** (2008) Antioxidant and free radical scavenging activities of an exopolysaccharide from a probiotic bacterium. Biotechnol. J., 3(2): 245–251.
- Kumar O.R.M., Christopher K.J.** (1989) Feeding of *L. sporogenes* to rabbits. Ind. Vet. J., 66: 896–898.
- Link-Amster H., Rochat F., Saudan K.Y. et al.** (1994) Modulation of a specific humoral immune response and changes in intestinal flora mediated through fermented milk intake. FEMS Immunol. Med. Microbiol., 10(1): 55–63.
- Majamaa H., Isolauri E., Saxelin M., Vesikari T.** (1995) Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 20(3): 333–338.
- Mandel D.R., Eichas K., Holmes J.** (2010) *Bacillus coagulans*: a viable adjunct therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis according to a randomized, controlled trial. BMC Complement. Altern. Med., 10: 11.
- McCarthy J., O'Mahony L., O'Callaghan L. et al.** (2003) Double blind, placebo controlled trial of two probiotic strains in interleukin 10 knockout mice and mechanistic link with cytokine balance. Gut, 52(7): 975–980.
- Mohamadzadeh M., Olson S., Kalina W.V. et al.** (2005) *Lactobacilli* activate human dendritic cells that skew T cells toward T helper 1 polarization. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102(8): 2880–2885.
- Mohan J.C., Arora R., Khalilullah M.** (1990) Short term hypolipidemic effects of oral *Lactobacillus sporogenes* therapy in patients with primary dyslipidemias. Ind. Heart J., 42: 361–364.
- Ogawa T., Asai Y., Tamai R. et al.** (2006) Natural killer cell activities of symbiotic *Lactobacillus casei* ssp. casei in conjunction with dextran. Clin. Exp. Immunol., 143(1): 103–109.
- Ostad S.N., Salarian A.A., Ghahramani M.H. et al.** (2009) Live and heat-inactivated lactobacilli from feces inhibit *Salmonella typhi* and *Escherichia coli* adherence to Caco-2 cells. Folia Microbiol. (Praha), 54(2): 157–160.
- Park J.H., Um J.I., Lee B.J. et al.** (2002) Encapsulated *Bifidobacterium bifidum* potentiates intestinal IgA production. Cell Immunol., 219(1): 22–27.
- Pelto L., Isolauri E., Lilliu E.M. et al.** (1998) Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects. Clin. Exp. Allergy, 28(12): 1474–1479.
- Peña J.A., Rogers A.B., Ge Z. et al.** (2005) Probiotic *Lactobacillus* spp. diminish *Helicobacter hepaticus*-induced inflammatory bowel disease in interleukin-10-deficient mice. Infect. Immun., 73(2): 912–920.
- Perdigón G., de Macias M.E., Alvarez S. et al.** (1988) Systemic augmentation of the immune response in mice by feeding fermented milks with *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus*. Immunology, 63(1): 17–23.
- Perdigón G., Maldonado Galdeano C., Valdez J.C., Medici M.** (2002) Interaction of lactic acid bacteria with the gut immune system. Eur. J. Clin. Nutr., 56 Suppl. 4: S21–S26.
- Pessi T., Sütas Y., Saxelin M. et al.** (1999) Antiproliferative effects of homogenates derived from five strains of candidate probiotic bacteria. Appl. Environ. Microbiol., 65(11): 4725–4728.
- Pochard P., Gosset P., Granellet C. et al.** (2002) Lactic acid bacteria inhibit TH2 cytokine production by mononuclear cells from allergic patients. J. Allergy Clin. Immunol., 110(4): 617–623.
- Rigby R.J., Knight S.C., Kamm M.A., Stagg A.J.** (2005) Production of interleukin (IL)-10 and IL-12 by murine colonic dendritic cells in response to microbial stimuli. Clin. Exp. Immunol., 139(2): 245–256.

Rizzello V., Bonaccorsi I., Dongarrà M.L. et al. (2011) Role of natural killer and dendritic cell crosstalk in immunomodulation by commensal bacteria probiotics. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2011: 473097.

Sanders M.E., Morelli L., Tompkins T.A. (2003) Sporeformers as human probiotics: *Bacillus*, *Sporolactobacillus*, and *Brevibacillus*. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2(3): 101.

Schiavi E., Smolinska S., O'Mahony L. (2015) Intestinal dendritic cells. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 31(2): 98–103.

Schiffrin E.J., Brassart D., Servin A.L. et al. (1997) Immune modulation of blood leukocytes in humans by lactic acid bacteria: criteria for strain selection. *Am. J. Clin. Nutr.*, 66(2): 515S–520S.

Schiffrin E.J., Rochat F., Link-Amster H. et al. (1995) Immunomodulation of human blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria. *J. Dairy Sci.*, 78(3): 491–497.

Sheih Y.H., Chiang B.L., Wang L.H. et al. (2001) Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium *Lactobacillus rhamnosus HN001*. *J. Am. Coll. Nutr.*, 20(2 Suppl.): 149–156.

Sheil B., McCarthy J., O'Mahony L. et al. (2004) Is the mucosal route of administration essential for probiotic function? Subcutaneous administration is associated with attenuation of murine colitis and arthritis. *Gut*, 53(5): 694–700.

Shida K., Kiyoshima-Shibata J., Nagaoka M. et al. (2006) Induction of interleukin-12 by *Lactobacillus* strains having a rigid cell wall resistant to intracellular digestion. *J. Dairy Sci.*, 89(9): 3306–3317.

Shida K., Takahashi R., Iwadate E. et al. (2002) *Lactobacillus casei* strain *Shirota* suppresses serum immunoglobulin E and immunoglobulin G1 responses and systemic anaphylaxis in a food allergy model. *Clin. Exp. Allergy*, 32(4): 563–570.

Smits H.H., Engering A., van der Kleij D. et al. (2005) 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.*, 115(6): 1260–1267.

Sturm A., Rilling K., Baumgart D.C. et al. (2005) *Escherichia coli* Nissle 1917 distinctively modulates T-cell cycling and expansion via toll-like receptor 2 signaling. *Infect. Immun.*, 73(3): 1452–1465.

Troen A.M., Mitchell B., Sorensen B. et al. (2006) Unmetabolized folic acid in plasma is associated with reduced natural killer cell cytotoxicity among postmenopausal women. *J. Nutr.*, 136(1): 189–194.

Vega-Lopez M., Cole M.F. (2012) The mucosal immune system in health and disease. In: J.A. Bellanti (Ed.) *Immunology. IV. Clinical applications in health and disease*. Ch. 8, pp. 255–286.

von der Weid T., Bulliard C., Schiffrin E.J. (2001) Induction by a lactic acid bacterium of a population of CD4(+) T cells with low proliferative capacity that

produce transforming growth factor beta and interleukin-10. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 8(4): 695–701.

Иммуномодулирующие эффекты пробиотиков

T.P. Уманец

Резюме. В статье рассмотрены иммуномодулирующие эффекты пробиотиков рода *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, обуславливающие целесообразность применения препаратов на их основе в клинической практике. Приведены данные относительно положительного влияния пробиотиков при воспалительных заболеваниях кишечника и аллергической патологии как у детей, так и у взрослых. Представлены возможности применения комбинации *Bacillus coagulans* с витаминами B₉ и B₁₂ в составе препарата Лактовит Форте.

Ключевые слова: пробиотики, пробиотические бактерии, модуляция иммунного ответа, иммунитет, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет, *Bacillus coagulans*, Лактовит Форте.

Immunomodulatory effects of probiotics

T.P. Umanets

Summary. The immunomodulatory effects of probiotics of the genus *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* are considered in the article, which make it expedient to use in a clinical practice. Data on the positive effect of probiotics in inflammatory bowel diseases and allergic pathology, both in children and adults, are given. The possibilities of using a combination of *Bacillus coagulans* with vitamins B₉ and B₁₂ (*Lactovit Forte*) are presented.

Keywords: probiotics, probiotic bacteria, immune response modulation, immunity, innate immunity, adaptive immunity, *Bacillus coagulans*, *Lactovit Forte*.

Адреса для листування:

Уманець Тетяна Рудольфівна

04050, Київ, вул. Платона Майбороди, 8

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

Одержано 05.04.2017