А.П. Волоха, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Роль пробіотиків у становленні інтестинальної імунної системи

А.П. Волоха

Мікробіота відіграє фундаментальну роль в становленні та розвитку імунної системи дитини. Імунна система відповідає за підтримку симбіозу нашого організму з різноманітними мікробами. При оптимальній роботі альянс імунна система – мікробіота регулює захисні реакції на патогени та толерантність до нешкідливих антигенів. Ранній постнатальний період – «вікно можливостей» оптимального розвитку імунної системи, наслідки якого важливі для стану здоров'я в подальшому житті. В цьому періоді відбувається динамічний розвиток постнатального мікробіома та дозрівання вродженої та адаптивної імунної системи.

Колонізація біфідобактеріями кишечника немовлят сприяє підтримці правильного балансу між представниками мікробіоти, впливає на розвиток імунної системи, дозволяє запобігти розвитку аутоімунних та алергічних захворювань. Оскільки склад мікробіоти кишечника протягом перших місяців життя критично важливий для розвитку імунорегуляторних мереж і впливає на ризик розвитку хвороб в подальшому житті, застосування пробіотиків може бути ефективним для поліпшення взаємодії мікробіоти та імунної відповіді у ранньому віці або під час вагітності.

Імунна система кишечника та її становлення в періоді новонародженості

Шлунково-кишковий тракт – це високорозвинена система, спеціалізована для виконання основних функцій травлення, всмоктування та утилізації поживних речовин. Інтестинальна імунна система (GALT – gut-assosiated lymphoid tissue) підтримує цілісність шлунково-кишкового тракту в присутності величезної кількості антигенів, таких як харчові білки та мікробіом.

Толерантність до харчових та мікробних антигенів на поверхні слизової оболонки не є пасивним процесом. Постійно здійснюється координація мережі клітин та молекул, спрямована на підтримку захисних імунних реакцій на потенційні патогени, і водночас – на відсутність реагування на безліч різноманітних бактерій. Наявність рецепторів розпізнавання мікробних патернів (PRR – Patterns Recognized Receptors) дозволяє імунній системі розрізняти коменсальні та шкідливі мікроби. Неадекватна імунна реакція на бактеріальні або харчові антигени лежить в основі запальних захворювань кишечника, синдрому подразненого кишечника та харчової алергії [12, 23].

Інтестинальна імунна система (GALT) включає організовані структури, такі як Пейєрові бляшки, мезентеріальні лімфатичні вузли та лімфоїдні фолікули в стінці кишечника, де відбувається захоплення, процесинг та презентація антигену. На противагу цьому, існує дифузний GALT – це неорганізована система клітин, такі як інтраепітеліальні лімфоцити, поширені по всій поверхні слизової оболонки кишківника. Епітеліальні клітини також є бар'єром для транслокації антигенів і сенсорами бактеріальної активності просвіту кишечника [13].

Вроджена імунна система кишечника представлена дендритними клітинами, макрофагами та лімфоїдними клітинами. Інтестинальні дендритні клітини розпізнають мікробні компоненти та метаболіти завдяки рецепторам вродженого імунітету: TLR (Toll-like рецептори), NOD-like рецептори, GPCR. Дендритні клітини як антиген-презентуючі клітини (АПК) презентують антиген Т-лімфоцитам, експресують ко-стимуляторні молекули і продукують цитокіни, які ініціюють і формують адаптивну імунну відповідь. Молекули бактерій індукують різні внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, що змінюють фенотип дендритних клітин та секрецію ними цитокінів, які диференціюють подальшу адаптивну імунну відповідь Т-клітин на Т-хелпери 1 типу (Th1), Th2, Th9, Th17, Th22 або Т-регуляторні клітини (Treg). Таким чином, відповідне розпізнавання дендритними клітинами мікробних чинників є ключовим для взаємодії мікробіоти та імунної системи господаря. З дендритними клітинами також асоціюється метаболізм вітаміну А і продукція в кишечнику важливого імуномодулятору – ретиноєвої кислоти [25].

Адаптивна імунна система отримує регулюючий сигнал від клітин вродженого імунітету і, відповідно, контролює імунну відповідь на бактеріальні фактори та метаболіти.

Інтестинальна толерантність в основному опосередковується CD4+ Treg клітинами в контексті відповіді на харчові та мікробні антигени. Т-регуляторні клітини секретують IL-10 і трансформуючий фактор росту-β (TGF-β), які чинять супресивний ефект на ефекторні Т- і В-лімфоцити в межах lamina propria. Розрізняють Treg клітини, які походять з тимусу, та периферично індуковані Treg. Похідні з тимусу CD4+CD25+Foxp3+ Treg клітини відіграють фундаментальну роль у підтримці толерантності та запобіганні аутоімунітету. Крім того, похідні з тимусу Treg клітини сприяють толерантності до чужорідних антигенів, що підтверджує їх здатність пригнічувати імунні реакції, спрямовані проти коменсальних бактерій в кишечнику, і, отже, запобігати розвитку запальних захворювань кишечника. Відомо, що субпопуляція тимічних Treg клітин необхідна для формування і підтримки оральної толерантності до розчинних білкових антигенів. Існує декілька субпопуляцій периферично індукованих Treg клітин, включаючи Th3, що продукують трансформуючий фактор росту (TGF), регуляторні Tr1 клітини, які продукують IL-10 та індуковані Foxp3+ Treg клітини. Приферично індуковані Treg клітини також відіграють значну роль в оральній толерантності [16].

Інтраепітеліальні Т-лімфоцити – це переважно γδ-Т-клітини з вираженою цитотоксичністю та супресорною активністю. В lamina propria представлена також велика кількість В-лімфоцитів, які продукують IgA. Імуноглобулін А відіграє важливу роль у захисті організму від патогенів, контролює адгезію коменсальних бактерій до епітеліальних клітин та нейтралізує бактеріальні токсини для підтримки гомеостазу на слизових оболонках [23].

Імунна система новонародженого представлена всіма ланками, але не повністю зріла. Після народження дитини імунна система повинна адаптуватись до всіх чинників навколишнього середовища, насамперед, до зустрічі з мікроорганізмами, харчовими продуктами. Постійно має здійснюватись вибір щодо толерантності до цих чинників чи їх відторгнення. Фізіологічна адаптація імунної системи до численних викликів, з якими зустрічається новонароджена дитина, є важливою передумовою нормального розвитку в подальшому житті.

При дослідженні клітин імунної системи, задіяних в захисті слизових оболонок, Henrick et al. (2020) було виявлено, що в перші дні після народження у дитини в крові збільшується кількість моноцитів, які продукують інтерферон-гама (ІФН-γ). У відповідь на експансію цих клітин вродженого імунітету з прозапальною активністю через кілька днів зростає субпопуляція Т-регуляторних клітин (Treg) за рахунок збільшення кількості Treg клітин з фенотипом пам'яті. Це обмежує первинну прозапальну відповідь в періоді новонародженості. У віці 2 місяців збільшується кількість цитотоксичних CD8+ Т-лімфоцитів, як ефекторних клітин, так і клітин з фенотипом пам'яті [9].

Поступово впродовж першого місяця життя зростає популяція CD8+ Т-клітин, що експресують рецептор CD161 і представляють асоційовані з слизовою оболонкою інваріантні Т клітини (MAIT), які беруть участь в антибактеріальній імунній відповіді на слизових оболонках [15]. Паралельно спостерігали збільшення циркулюючих CD161+ γδТ клітин. Такі клітини є важливими виробниками IL-17A, що підтверджено підвищеним рівнем IL-17A у плазмі протягом перших 3-х місяців життя.

Починаючи з віку 2 місяців життя, відбувається зростання кількості CD4+ Т-клітин та активованих CD8+ αβТ клітин, що свідчить про активацію імунної системи в ранньому віці, які, ймовірно, спричинені колонізуючими мікробами. В перші 100 днів життя в крові зростає субпопуляція CD4+ Т-клітин пам'яті, асоційованих зі слизовими оболонками, які виконують регуляторну роль в інтестинальній імунній системі [9].

Транскриптомний аналіз, проведений в динаміці на 1-му та 12-му тижні життя, виявив значні зміни метаболізму, функцій імунної системи. Більшість регульованих генів клітин імунної системи були генами головного комплексу гістосумісності (MHC) класу II (HLA-DRA та -DQB1), індукованими IFNγ при мікробній стимуляції. Ці дані свідчать про те, що взаємодія з мікробами, особливо на поверхнях слизових оболонок, імовірно, є рушієм стереотипного розвитку імунної системи у новонароджених дітей протягом перших кількох місяців життя [11, 21].

Становлення мікробіоти в ранньому дитячому віці

Онтогенез та дозрівання імунної системи модулюється мікробіотою. Вже під час внутрішньоутробного періоду мікробіота матері виробляє метаболіти, які передаються до плода та посилюють дозрівання клітин вродженого імунітету. При бактеріологічному дослідженні меконію виявлені різні групи грампозитивних та грамнегативних бактерій, можливо, не всі отримані після пологів [18].

Колонізація бактеріями кишечника починається через кілька годин після народження і встановлюється протягом першого місяця життя, значною мірою залежить від харчування дитини. Кишечник новонародженого при народженні – це аеробне середовище, де можуть рости лише факультативні анаероби, такі як представники сімейства *Enterobacteriaceae*. Однак за кілька днів просвіт кишечника стає анаеробним, що дозволяє колонізувати його анаеробам: *Bifidobacterium*, *Clostridium* та *Bacteroides*.

Протягом перших тижнів життя мікробіота кишечника новонародженої дитини подібна до мікробіому шкіри матері та вагінального мікробіому, при цьому переважають *Enterococcaceae*, *Streptococcaceae*, *Lactobacillaceae*, *Clostridiaceae* та *Bifidobacteriaceae*.

В перші кілька місяців раціон немовляти майже виключно становить материнське молоко, сприяючи росту *Bifidobacterium*, які ферментують олігосахариди материнського молока. Багато видів біфідобактерій було виділено з кишечника дитини, вони вважаються найпоширенішими представниками інтестинальної мікробіоти на цій стадії. Відлучення від грудей та/або введення прикорму призводить до швидких і важливих змін в мікробіоті кишечника. Введення різноманітних поживних речовин, в тому числі полісахаридів, які не перетравлюються ферментами організму, викликає збільшення кількості *Bacteroides*, *Clostridium*, *Ruminococcus* та зменшення кількості *Bifidobacterium* і *Enterobacteriaceae* [2].

Протягом наступних 12-30 місяців мікробіота кишечника немовляти трансформується у мікробіоту кишечника, подібну за складом до мікробіоти дорослих.

Багато чинників впливають на формування і склад мікробіоти на всіх слизових оболонках, включаючи кишечник. Найважливіше надходження мікробів відбувається при народженні дитини та незабаром після нього. Однак тип харчування немовлят, регіон їх проживання та вживання антибіотиків у цей період може мати вплив в подальшому житті на склад та функції інтестинальної мікробіоти.

Незважаючи на перевагу певних штамів в залежності від харчування, мікробіота протягом перших кількох років життя характеризується значною відмінністю між індивідами. Загалом цей період життя характеризується поступовим збільшенням різноманітності мікробіоти. Водночас перші кілька років життя є також дуже вразливим періодом розвитку мікробіоти, такі події, як інфекції, лихоманка та епізоди лікування антибіотиками, мають негайний прямий або опосередкований вплив на мікробіоту, і деякі з цих змін зберігаються з часом.

Вплив мікробіоти на становлення імунної системи

Мікробіом кишечника немовляти – це складна екосистема, що включає велику кількість та різноманітність видів (бактерії, фаги, гриби, віруси, найпростіші), які взаємодіють у просторово-часовому структурованому середовищі. Мікробіом кишечника впливає на фізіологічні процеси в організмі дитини, включаючи розвиток імунної, нервової системи, метаболічний гомеостаз та диференціацію тканин. До 2-річного віку мікробіом людини залишається дуже неоднорідним і нестабільним, на нього впливають чинники зовнішнього середовища, такі як материнські фактори, шлях народження, харчування, лікування антибіотиками [13].

Після певного віку у дітей (зазвичай, в 3-4 роки) мікробіота досягає стабільного складу, який зберігається і в зрілому віці. Зараз вже добре встановлено, що мікробіота раннього віку відіграє важливу роль у розвитку толерогенних імунних функцій, запобігаючи небажаним запальним процесам, відповіді проти власних антигенів та потенційних алергенів. Яскравий приклад толерогенних мікроорганізмів демонструють *Bacteroides fragilis*, який виробляють полісахарид А, що стимулює розвиток Treg клітин через TLR2; кластери *Clostridium* IV та XIVa, які індукують Treg клітини шляхом продукції трансформуючого фактора росту-β (TGFβ). Інші коменсальні бактерії сприяють індукції в кишечнику Treg клітин з експресією рецептору ретиноєвої кислоти (RORγt) [17].

Після народження дитини мікробіота, що колонізує кишечник новонародженого, стимулює розвиток лімфоїдної тканини кишечника, дозрівання мієлоїдних і лімфоїдних клітин, а також формує імпринт (відбиток) реактивності імунної системи, який зберігається ще довго після закінчення грудного вигодовування навіть у зрілому віці. Склад кишкового мікробіому є критичним для правильного дозрівання імунної системи дитини, насамперед в перші 100 днів.

На сьогодні накопичені дані, які демонструють існування «вікна можливостей» в ранній період життя, насамперед, від народження до закінчення грудного вигодовування, протягом

якого дитина піддається впливу мікробіоти, що сприяє нормальному розвитку імунної системи. У разі порушення взаємовідносин між імунною системою і мікробіотою на ранніх стадіях життя може розвинутися патологічний імпринт, який характеризується надмірною імунною реактивністю в зрілому віці, що призводить до підвищеної схильності до запальних патологічних станів. Доведено, що імунно-мікробна взаємодія в перші роки життя впливає на ризик розвитку у людини алергії, астми та деяких аутоімунних розладів [14, 18].

Мікробіота кишечника регулює імунну систему господаря з залученням різних механізмів: виробляє метаболіти, взаємодіє з рецепторами клітин хазяїна та іншими молекулами-мішенями.

В процесі постнатальної колонізації бактеріями відбувається розпізнавання рецепторами вродженого імунітету молекулярних патернів, асоційованих з мікробами (MAMP – Microbe Associated Molecular Patterns). Рецептори вродженого імунітету (TLR) екпресуються на поверхні епітеліальних клітин кишечника і при взаємодії з MAMP мікробів індукують каскад сигналів, необхідний для дозрівання імунної системи та мукозального бар'єру. Ці сигнали також призводять до проліферації епітеліальних клітин у криптах, продукції антимікробних пептидів дефензинів. Спеціалізовані епітеліальні клітини (М-клітини), розташовані над Пейєровими бляшками, сприяють безпосередній взаємодії вмісту просвіту кишечника з основними лімфоїдними клітинами для стимулювання дозрівання імунітету слизової оболонки [7, 23].

Тип та інтенсивність внутрішньоклітинних сигнальних каскадів, що розгортаються після розпізнаванння MAMPs рецепторами, є важливими для взаємодії АПК з Т-клітинами, яка визначає характер відповіді Т-клітин. Реакції Т-клітин поділяються на ефекторні (Th) та регуляторні (Treg), баланс яких є ключовим у підтримці кишкового гомеостазу. Загальновизнано, що коменсальна мікробіота, індукуючи відповідь Treg, модулює баланс Th1/ Th2, сприяючи імунній толерантності до мікробіоти кишечника.

Імунна система немовляти характеризується домінуючим фенотипом Т-хелперів 2 типу (Th2) і поступово зростаючою імунною відповіддю Т-хелперів 1 типу (Th1) для підтримки імунного гомеостазу. Переважання фенотипу Th2 призводить до підвищення продукції IgE та активації тучних клітин, що, в свою чергу, збільшує схильність до алергічних розладів. Мікрофлора відіграє значну роль у регулюванні взаємодії Th1 і Th2. Як було продемонстровано в дослідженнях, колонізація коменсальними мікробами може змінити перевагу фенотипу Th2, зменшити схильність до алергічних реакцій [16, 21].

Мікробні метаболіти можуть виконувати різноспрямовану функцію, сприяючи підвищенню толерантності та підтримці імунної відповіді. Це ілюструють коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), які утворюються в кишечнику внаслідок ферментації бактеріями харчових волокон. КЛЖК генеруються багатьма інтестинальними бактеріями, в тому числі і *Bifidobacterium* spp. Ці продукти мікробного метаболізму в кишечнику діють як сигнальні молекули, впливають на енергетичний гомеостаз організму хазяїна та відіграють важливу роль в імунологічній відповіді. КЛЖК можуть модулювати епітеліальну бар'єрну функцію, виробництво антимікробних пептидів та секрецію прозапальних медіаторів. Пропіонат і бутират володіють потужним імуномодулюючим ефектом. Зокрема, бутират, як епігенетичний регулятор експресії генів, діє на метилювання ДНК та ацетилювання гістону. Бутират пригнічує активність гістон деацетилази, яка відповідає за зменшення секреції дендритними клітинами IL-12 та IL-6. Бутират також сприяє регуляторній активності дендритних клітин, що призводить до індукції T reg клітин та IL-10-секретуючих Т клітин. Пропіонат збільшує експресію маркера Treg Foxp3 + [13, 23, 25].

КЛЖК також відіграють важливу роль в хомінгу Т лімфоцитів в інтестинальну слизову оболонку. Вони індукують активність ферменту Aldh1a і сприяють конверсії абсорбованого в кишечнику вітаміну А в ретиноєву кислоту. Ретиноєва кислота сприяє взаємодії Т-лімфоцитів з клітинами ендотелію через адгезивні молекули інтегринів [25]

Отже, продукція основних метаболітів КЛЖК має протизапальну дію та регулює пул Treg клітин товстої кишки. Порушення продукції цих метаболітів (внаслідок дієтичних факторів та/ або дисбіозу) можуть відігравати роль у патогенезі діабету 2 типу, ожиріння, запальних захворювань кишечника, раку прямої кишки та алергії.

Відомо, що різні види біфідобактерій є домінуючими представниками мікробіому немовляти і сильними модуляторами імунної відповіді. *Bifidobacterium spp*. знижують рівень pH просвіту кишечника завдяки продукції лактату та ацетату, що вважається важливою стратегією збільшення всмоктування поживних речовин в кишечнику. На ацетат припадає понад 80% продукції КЛЖК у кишечнику немовляти (порівняно з понад 50% у кишечнику дорослої людини), він є ключовим метаболітом у ранньому встановленні резистентності до колонізації, запобігаючи зараженню ентеропатогенами [13].

У немовлят 3-х місячного віку із низьким вмістом біфідобактерій в кишечнику склад клітин імунної системи характеризувався розширенням популяцій ефекторних клітин та прозапальних клітин, таких як прозапальні моноцити та MAIT-клітини – важливі Т-клітини інтестинальної імунної системи, які реагують на бактеріальні метаболіти вітаміну B2. На відміну від цього, у дітей з великою кількістю кишкових біфідобактерій підвищена кількість плазмобластів, а також вищий рівень Treg клітин пам'яті, як необхідні для нормальної імунно-мікробної взаємодії в кишечнику.

При дослідженні взаємозв'язку між вмістом біфідобактерій у кишечнику дитини віком 3 місяців та складом клітин імунної системи виявлена сильна позитивна кореляція між рівнем *Bifidobacterium* та рівнем наївних CD4+, CD8+ та регуляторних Т-клітин. Водночас, у немовлят із більшим вмістом біфідобактерій було виявлено, що Treg-клітини фенотипу пам'яті обернено корелюють з рівнем активованих CD8+ Т-клітин, прозапальних моноцитів, тоді як у немовлят з низькою кількістю біфідобактерій це співвідношення повністю протилежне. У цих дітей відзначалась позитивна кореляція Tregs клітин пам'яті та активованих CD8+ Т-клітин, що свідчить про постійну імунну активацію, скоріше про гомеостатичний баланс між толерантністю та запаленням. Вчені прийшли до висновку, що у немовлят, які не були колонізовані біфідобактеріями протягом перших місяців життя, стан імунної системи у 3-місячному віці характеризується підвищеним рівнем маркерів запалення кишечника, активованими популяціями імунних клітин та дизрегуляцією імунної клітинної мережі [10].

Отже, взаємодія з мікробами, що колонізують новонароджених дітей протягом перших тижнів життя, надзвичайно важлива, і порушення процесу колонізації асоціюється з порушеннями стереотипного розвитку імунної системи на ранніх стадіях життя.

Роль пробіотиків у становленні імунної системи

Пробіотики – це живі мікроорганізми, які при введенні їх у достатній кількості приносять користь для здоров'я господаря. Функція пробіотиків тісно пов'язана з мікроорганізмами, які колонізують кишечник. Взаємодія між пробіотиками, мікрофлорою та клітинами слизової оболонки кишечника є важливим чинником для здоров'я господаря. Пробіотики впливають на екосистему кишечника шляхом регуляції інтестинальної імунної системи, взаємодії з коменсальною мікрофлорою або потенційно шкідливими патогенами, продукції метаболітів. Ці механізми сприяють пригніченню та знищенню потенційних патогенів, поліпшенню мікросередовища кишечника, посиленню захисного інтестинального бар'єру, послабленню запалення та посиленню антигенспецифічної імунної відповіді [6, 25].

Пробіотики можуть прямо чи опосередковано (наприклад, шляхом корекції мікробіоти кишечника) впливати на дозрівання імунітету з розвитком клінічної та імунологічної толерантності. Рандомізовані дослідження, що вивчали ефекти застосування пробіотиків у вагітних жінок, годувальниць та немовлят, надають докази того, що пробіотики можуть зменшити ризик атопічного дерматиту у немовлят [8, 27].

Численні дослідження in vitro та in vivo на тваринах показали імуномодулюючу дію деяких штамів пробіотиків. Серед найбільш широко використовуваних пробіотичних штамів є штами Lactobacillaceae та Bifidobacteriaceae. При застосуванні пробіотичних штамів лактобактерій (*Lacticaseibacillus rhamnosus GG, Lacticaseibacillus casei, Limosilactobacillus reuteri, Lacticaseibacillus paracasei, Lactiplantibacillus plantarum and Lactobacillus acidophilus*,) та біфідобактерій (*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis, Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium breve* та інших) відзначали різний ступінь збільшення кількості та/або функції FOXP3+ Treg клітин з продукцією TGFβ, стимуляцію продукції IL-10 макрофагами та дендритними клітинами, що виявляло супресивний вплив на рівень TNF-альфа та продукцію IL-6. Інші механізми імуномодуляції, опосередковані пробіотиками, включають стабілізацію tight-joints слизової оболонки кишечника, посилення секреції слизу, посилену рухливість кишечника, продукцію КЖЛК та метаболітів амінокислот, які також можуть бути відповідальними за деякі толерогенні ефекти [17].

Для визначення ефекторів дії пробіотиків вивчають їх активні компоненти. Так, за допомогою мас-спектрометричного аналізу вивлено, що *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12® продукують понад 70 білків. Як було встановлено, 18 з цих білків опосередковують взаємодію бактерії з епітеліальними клітинами організму хазяїна або білками позаклітинного матриксу. Потенційні функції білків *B. animalis subsp. lactis* BB-12® включають зв'язування плазміногену, утворення фімбрій, адгезію до колагену, прикріплення до муцину та клітин кишечника, а також індукцію імуномодулюючих реакцій. Ці результати свідчать про роль бактеріальних білків у колонізації шлунково-кишкового тракту, адгезії до тканин хазяїна та модуляції імунної системи [24, 27].

На ринку України пробіотичні бактерії *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12® представлені у вигляді Лінекс® Дитячі краплі та Лінекс Бебі®.

Як виявлено в дослідженні Henrick et al (2020), введення добавки *B. infantis* EVC001 модулює імунну дизрегуляцію шляхом пригнічення імунної відповіді Th2 та Th17 в кишечнику, одночасно індукуючи вироблення IFNβ, *in vitro* метаболіти B. infantis EVC001 посилюють поляризацію Т-клітин від Th2 фенотипу Th1. Враховуючи, що мікробіом кишечника відіграє важливу роль у ранньому розвитку імунної системи, добавка *B. infantis* немовлятам, що перебувають на грудному вигодовуванні, може покращити імунний імпринтинг протягом перших критичних місяців життя. На сьогодні невідомі молекулярні механізми взаємозв'язку складу або функції мікробіому з ключовими етапами імунного розвитку у людини, однак, відомо, що у немовлят, яким не вистачає *Bifidobacterium*, частіше розвиваються аутоімунні та алергічні захворювання. Один із запропонованих механізмів передбачає надмірну продукцію Th17-індукуючих цитокінів, що призводить до збільшення кількості Th17 клітин як один із механізмів підвищеного ризику захворювання [10].

Імуноглобулін А (IgA) є найпоширенішим антитілом слизових оболонок людини і модулює імунну реакцію проти коменсальних бактерій, запобігаючи прямому контакту з імунними клітинами. Загалом, понад 40% кишкових бактерій покриті IgA, хоча це залежить від виду та штаму. У здорових осіб покриття IgA біфідобактерій найвище порівняно з іншими комменсалами, що пояснює імунну толерантність до високої щільності біфідобактерій. Відомо, що 44 білки *B. longum* і 24 білки *B. adolescentis* розпізнаються IgA. Біфідобактерії, покриті IgA, також посилюють приєднання пробіотиків до клітин Caco-2 та збільшують продукцію захисних молекул слизової оболонки .

Рівні коменсалів кишечника, покритих IgA, змінюються при дисбіозі, як це описано при целіакії, запальних захворюваннях кишечника або аутоімунній патології. У дітей, що страждають на целіакію, спостерігався знижений рівень біфідобактерій та бактерій, покритих IgA. На сьогодні є дані, що добавки біфідобактерій модулюють продукцію IgA. Добавки *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12® немовлятам на штучному вигодовуванні підвищували рівень IgA в калі, а у дітей народжених шляхом кесаського розтину, посилювали імунну відповідь, що відображалась високим рівнем анти-ротавірусних та анти-поліовірусних IgA після вакцинації. Біфідогенний ефект галактоолігосахаридів також корелював із збільшенням продукції IgA [1, 20].

Слід зазначити, що попередні дослідження показали суттєве збільшення КЛЖК та продукцію лактату у немовлят, які отримували добавку *B. infantis*, завдяки унікальній еволюції споживання олігосахаридів материнського молока. Нещодавні дослідження у недоношених дітей з добавками *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* показали підвищені концентрації ацетату та лактату порівняно з контролем, якому не вводили ніяких мікробних добавок .

В імунній системі при народженні переважають клітини Th2. Однак плід людини має функціональну імунну систему при відносно ранньому стані розвитку, що включає не тільки CD4+ та CD8+ Т-клітини, але також FOXP3+ Treg клітини. Одна з концепцій полягає в тому, що плід може отримати вплив бактерій або їх генетичного матеріалу від матері. В плаценті матері виявлені ДНК двох пробіотичних штамів – біфідобактерій та лактобактерій. Навпаки, внутрішньоутробний вплив потенційно патогенних бактерій, таких як уреаплазма, призводить до порушення імунної регуляції, що часто закінчується фатальними ускладненнями. Вживання матір'ю харчових компонентів, що містять пробіотики, може зменшити ризик розвитку алергічних захворювань у дітей. Вивчені епігенетичні механізми впливу бактерій на вагітних жінок, наприклад, *Acinetobacter lwoffii*, які були асоційовані з деметилюванням ДНК локусу FOXP3+ та метилюванням асоційованих з Th2 генів RAD50 та IL-13 [4, 6].

Показано, що пробіотики, як і коменсальні бактерії пригнічують реакцію Th17 за допомогою різних механізмів. Клітини Th17 секретують IL-17, який індукує запалення тканин. Пробіотичні штами пригнічують активність Th17 і IL-17, активують субпопуляції Treg і Th1 та стимулюють продукцію IL-27. Це зменшує продукцію IL-17 і сприяє індукції IL-10 [12].

Оскільки склад мікробіоти кишечника протягом перших місяців життя надзвичайно важливий для розвитку відповідних імунорегуляторних мереж і тим самим впливає на ризик хвороб в подальшому житті, застосування пробіотиків може бути найбільш ефективними в цьому віці або навіть під час вагітності. [19]

Всесвітня організація алергії (WAO – World Allergy Organization) розглядає застосування пробіотиків у вагітних жінок та годувальниць, а також немовлят з сімейним анамнезом алергічних захворювань з метою профілактики у них алергічної патології [22].

Висновки

Мікробна колонізація людини починається з народження і продовжує формуватися протягом перших років життя. У цей проміжок часу діти зазнають значних змін у розвитку, які впливають на їх стан здоров'я, а також на імунну систему. Оптимальний склад мікробіоти сприяє нормальному розвитку імунної системи, впливає на її функції в подальшому житті. Порушення складних та динамічних взаємодій мікробіоти та імунної системи може мати глибокі наслідки для здоров'я господаря. Більш глибоке розуміння того, як мікробіота кишечника в ранньому віці впливає на наш імунний розвиток, сприяє пошуку нових методів лікування мікроорганізмами, спрямованих на профілактику захворювань.

Список літератури знаходиться в редакції.

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я
4-29-ЛИН-ОТС-0321

BB-12® є зареєстрованою торговою маркою Chr. Hansen, Данія
Лінекс® Дитячі краплі є дієтичною добавкою та не є лікарським засобом
Лінекс Бебі® порошок для оральної суспензії №10, 20 Р.П. UA/14576/01/01