

О.В.Бухарин, Е.В.Иванова, Н.Б.Перунова

РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА КИШЕЧНИКА ЧЕЛОВЕКА МЕТАБОЛИТАМИ БИФИДОБАКТЕРИЙ В УСЛОВИЯХ МИКРОБНОГО РАСПОЗНАВАНИЯ

Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза, Оренбург

Цель. Изучить продукцию цитокинов на модели лимфоцитов периферической крови под действием штамма *Bifidobacterium bifidum* 791, индуцированного метаболитами *Lactobacillus fermentum* 90Т-С4, *Escherichia coli* 157 и *Staphylococcus aureus* 209. **Материалы и методы.** В работе использованы эталонные штаммы, относящиеся к «своим» и «чужим» видам бактерий. Метод микробного распознавания «свой-чужой» (Бухарин О.В., Перунова Н.Б., 2011). Мононуклеарные лейкоциты выделяли из крови здоровых доноров методом градиентного центрифугирования в градиенте плотности фиколл-верографина (Pharmacia, Швеция). Продукция провоспалительных (IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-17) и противовоспалительного (IL-10) цитокинов исследовалась в культуре мононуклеаров методом ИФА. Результаты статистически обработаны. **Результаты.** Отмечена сходная направленность реакции лимфоцитов с дифференцировкой бифидобактериями «своих» и «чужих» видов микроорганизмов. Установлено, что в ответ на «чужие» эталонные культуры лимфоциты усиливали провоспалительный потенциал, а в отношении «своих» — противовоспалительный. Предварительное соинкубирование бифидобактерий с метаболитами *L. fermentum* 90Т-С4 усиливало противовоспалительный эффект *B. bifidum* 791, тогда как реакция лимфоцитов на бифидобактерии, индуцированные кишечной палочкой и стафилококком, была изменена в сторону провоспалительной. **Заключение.** Сочетанное однонаправленное влияние микробиоты и ее метаболической активности на уровень цитокинов может способствовать усилению защитного эффекта интестинального иммунного ответа. Способность бифидофлоры проводить первичный отбор микросимбионтов за счет межмикробного «распознавания» и дифференцированного воздействия на про- или противовоспалительный потенциал лимфоцитов — свидетельство ключевой роли бифидофлоры в поддержании гомеостаза кишечника человека.

Журн. микробиол., 2017, № 3, С. 12—18

Ключевые слова: бифидобактерии, микробное распознавание «свой-чужой», микробные метаболиты, мононуклеарные лейкоциты, цитокины

О.В.Бухарин, Е.В.Иванова, Н.Б.Перунова

REGULATION OF IMMUNE HOMEOSTASIS OF THE HUMAN INTESTINE BY METABOLITES OF BIFIDOBACTERIA UNDER CONDITIONS OF MICROBIAL RECOGNITION

Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg, Russia

Aim. To study the production of cytokines on the model of peripheral blood lymphocytes under the activity of *Bifidobacterium bifidum* 791 strain induced by *Lactobacillus fermentum* 90Т-С4, *Escherichia coli* 157 and *Staphylococcus aureus* 209 metabolites. **Materials and methods.** Reference strains of «self» and «non-self» types of bacteria were used in the investigation. «Self/non-self» microbial recognition method (Bukharin O.V., Perunova N.B., 2011). Mononuclear leukocytes were isolated from the blood of healthy donors by gradient centrifugation in ficoll-verographin density gradient (Pharmacia, Sweden). Production of pro-(IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-17) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines was investigated in mononuclear culture by ELISA method. The results are statistically processed. **Results.** Similarities in the direction of lymphocyte reaction and «self» and «non-self» microbial differentiation of bifidobacteria were found. It was determined that in reaction to «non-self» reference cultures the lymphocytes increased pro-inflammatory potential and increased anti-inflammatory potential in reaction to «self» bacteria. Preliminary

co-incubation of bifidobacteria with *L. fermentum* metabolites 90T-C4 increased anti-inflammatory effect of *B. bifidum* 791, whereas lymphocyte reaction to *E. coli* and staphylococcus induced bifidobacteria was changed to pro-inflammatory. *Conclusion.* Combined unidirectional influence of microbiota and its metabolic activity on cytokine level might enhance defence effect of intestinal immune response. The capacity of bifidoflora to carry out primary selection of microsymbionts on account of intermicrobial «recognition» and differentiated exposure to lymphocyte pro- and anti-inflammatory potential evidences the key role of bifidoflora in the human intestine homeostasis maintenance.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2017, No. 3, P. 12—18

Key words: bifidobacteria, microbial «self/non-self» recognition, microbial metabolites, mononuclear leukocytes, cytokins

ВВЕДЕНИЕ

Центральная роль микроорганизмов в процессах формирования кишечного гомеостаза является ключевым моментом в микросимбиозе. Известно, что дефицит бифидофлоры в микросимбиозе отражает нарушение экологического равновесия в биотопе кишечника и отрицательно сказывается на здоровье хозяина в целом [10, 12]. *Bifidobacterium* spp. — важнейшая составляющая микросимбиоза кишечного биотопа, демонстрирующая широкий диапазон физиологических возможностей в толстом кишечнике человека [2, 7, 9]. Было показано, что бифидобактерии способны «сортировать» микробные антигены на «свои» и «чужие», осуществляя первичный отбор микросимбионтов, с последующим иницированием «сигналинга» в регуляции иммунного гомеостаза хозяина [3].

Актуальным остается изучение особенностей регуляции цитокинового ответа иммунных клеток метаболитами бифидобактерий в зависимости от микроокружения на этапе микробного распознавания ассоциантов. Известно, что сигналы, поступающие к дендритным клеткам от бифидобактерий, являются приоритетными в сравнении с другими представителями микросимбиоза [13]. Вместе с тем, в условиях истощения нормобиоты, прежде всего бифидобактерий, уменьшаются интестинальные иммунные ответы, контролируемые кишечные инфекции, вызванные *Citrobacter* spp. и *Campilobacter* spp. [6]. Предполагается, что изучение регуляции бифидобактериями иммунного гомеостаза в биотопе толстого кишечника позволяет оценить особенности иммуномодулирующей активности доминантов в зависимости от сопутствующих факторов в микросреде, включая присутствие компонентов патогена или представителей нормобиоты, что и явилось целью работы. В связи с этим, была изучена продукция цитокинов на модели лимфоцитов периферической крови под действием штамма *B. bifidum* 791, индуцированного метаболитами *L. fermentum* 90T-C4, *E. coli* 157 и *S. aureus* 209.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы эталонные штаммы бактерий Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов ГосНИИ «Генетика» (*Bifidobacterium bifidum* 791, № депонента АС-1247), отечественной коллекции ГИСК им. Л.А.Тарасевича (*Lactobacillus fermentum* 90T-C4), Государственной коллекции патогенных микроорганизмов «НЦЭСМП» Минздрава России (*Escherichia coli* 157, № депонента 900751), *Staphylococcus aureus* 209, № депонента 900781).

Исследуемые эталонные штаммы были условно разделены на 2 группы:

микроорганизмы, относящиеся к «своим» видам (*L. fermentum* 90T-C4) и бактерии, имеющие признаки «чужеродности» (*E. coli* 157 и *S. aureus* 209). Основанием к разделению штаммов послужили ранее проведенные эксперименты с использованием алгоритма микробного распознавания «свой-чужой» [1], где индикатором являлась культура *B. bifidum* 791.

В данной работе в экспериментах *in vitro* штамм *B. bifidum* 791 (доминант) индуцировали метаболитами *L. fermentum* 90T-C4, *E. coli* 157 и *S. aureus* 209 (ассоциант) методом предварительного соинкубирования при реализации алгоритма «свой-чужой». Для этого были получены метаболиты (супернатанты) лактобациллы, стафилококка и кишечной палочки (эталонные культуры). Бульонные культуры *L. fermentum* 90T-C4, *E. coli* 157 и *S. aureus* 209 центрифугировали (3200 об/мин 15 минут) и пропускали внеклеточную жидкость через мембранные фильтры «Millipore» с диаметром пор 0,2 мкм. Метаболиты эталонных культур соинкубировали со взвесью *B. bifidum* 791 (9×10^8 КОЕ/мл, 3 McF) в соотношении 1:2 в течение 1 часа в CO₂-инкубаторе (Binder, Германия). В контрольной пробе к штамму бифидобактерий вместо супернатантов эталонных культур добавляли питательный бульон в эквивалентном соотношении. После соинкубирования контрольные и опытные пробы трижды отмывали физраствором (0,9% NaCl), ресуспендировали в питательном бульоне Schaedler (BBL, США) и культивировали в течение 48 часов в CO₂-инкубаторе (Binder, Германия).

Далее было оценено влияние метаболитов индуцированных и контрольных проб бифидобактерий, а также метаболитов эталонных культур на продукцию цитокинов лимфоцитами периферической крови при культивировании мононуклеаров в полной культуральной среде. Мононуклеарные лейкоциты выделяли в стерильных условиях из гепаринизированной крови здоровых доноров методом градиентного центрифугирования (400g) в градиенте плотности фиколл-верографина (Pharmacia, Швеция) плотностью 1,077г/см³. Продукцию цитокинов изучали в культуре мононуклеаров, сокультивируемой с метаболитами бактерий (опыт) и без добавления метаболитов (контроль, спонтанная продукция) после 24-часовой инкубации клеток (2×10^6) при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в полной культуральной среде RPMI-1640 с добавлением

Таблица 1. Иммунорегуляторный эффект метаболитов эталонных культур на модели периферических мононуклеарных клеток

Цитокины	Супернатант	Контроль (спонтанная продукция цитокинов ПМК), пг/мл	Опыт (продукция цитокинов ПМК при влиянии метаболитов культур), пг/мл			
			<i>B. bifidum</i> 791	<i>S. aureus</i> 209	<i>E. coli</i> 157	<i>L. fermentum</i> 90T-C4
INF-γ		18,1±1,2	9,1±1,1*	18,4±1,3	39,1±2,0*	7,6±0,2*
TNF-α		42,0±2,4	14,3±0,4*	110,6±5,6*	17,9±0,3*	13,1±1,1*
IL-6		171,0±3,7	169,0±4,3*	210,0±3,1*	35,0±2,2*	113,0±4,2*
IL-17		140,5±3,2	36,8±3,1*	137,3±2,6	148,3±3,4	30,0±1,3*
IL-10		50,03±1,1	102,0±2,5*	77,5±3,4*	48,0±1,6	30,3±2,1*
Эффект			↓Th1, ↓Th17/↑Th10 Противовоспалительный эффект и иммуномодуляция (поддержание ауто-толерантности и иммунного гомеостаза)	↑Th2 Воспалительный эффект, активация гуморального иммунитета	↑Th1/↓Th2 Воспалительный эффект, активация врожденного и Т-клеточного иммунитета	↓Th1, ↓Th2, ↓Th17 Противовоспалительный эффект

Примечание. * Наличие различий между показателями спонтанной продукции цитокинов ПМК (контроль) и индуцированной супернатантами эталонных культур (опыт), при $p < 0,05$.

10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки (Sigma-Aldrich, США) и 80 мкг/мл гентамицина. Через сутки собирали супернатанты и замораживали (-20°C) для дальнейшего определения в них уровня цитокинов. В супернатантах мононуклеарных лейкоцитов в контрольных и опытных пробах измеряли ряд про- (IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-17) и противовоспалительного (IL-10) цитокинов методом ИФА с использованием тест-систем «Цитокин», Россия. Регистрацию результатов проводили на фотометре «Multiskan» (Labsystems, Финляндия). Результат влияния метаболитов микроорганизмов на мононуклеары оценивали по изменению концентрации цитокинов в культуральной среде, выражали в пг/мл.

Полученные данные статистически обработаны в компьютерной оболочке Windows с помощью процессора электронных таблиц Microsoft Office Excel и программы «Биостат» путем подсчета средней арифметической (M) и средней ошибки средней величины (m). Данные по определению регулирующего влияния бифидобактерий на продукцию цитокинов лимфоцитами — непараметрическими методами с применением критерия Манна-Уитни. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке влияния метаболитов *B. bifidum* 791 и исследуемых тест-культур на продукцию цитокинов лимфоцитами периферической крови было установлено, что под действием метаболитов бактерий у периферических мононуклеарных клеток (ПМК) изменялся профиль и уровень цитокинов (табл. 1).

В ответ на присутствие в культуральной среде метаболитов *B. bifidum* 791 у лимфоцитов по сравнению с контролем (спонтанная продукция) в 2,5 раза повышалась способность синтезировать противовоспалительный цитокин IL-10 и отмечался супрессирующий эффект в отношении провоспалительных цитокинов IFN- γ , TNF- α и IL-17 (на $50 \pm 0,5$; $66 \pm 0,3$ и $74 \pm 1,2\%$ соответственно), за исключением IL-6, уровень которого не изменялся. Метаболиты *L. fermentum* 90T-C4 оказывали выраженный ингибирующий эффект в отношении синтеза лимфоцитами как про-, так и противовоспалительного цитокинов. Уровень провоспалительных цитокинов снижался на 34 — 79% по сравнению с контролем, а противовоспалительного цитокина IL-10 — на $40 \pm 0,5\%$ по сравнению со спонтанной продукцией медиаторов (мононуклеары без внесения метаболитов бактерий).

Напротив, внесение в культуральную среду лимфоцитов супернатантов *E. coli* 157 и *S. aureus* 209 способствовало стимуляции продукции ряда провоспалительных цитокинов, однако профиль цитокинов различался. Под влиянием метаболитов *E. coli* 157 у лимфоцитов в 2,2 раза увеличивался синтез IFN- γ , однако снижалась способность синтезировать цитокины TNF- α и IL-6 (на $51 \pm 1,1\%$ и $60 \pm 1,4\%$ соответственно). На продукцию IL-17 и IL-10 метаболиты кишечной палочки не влияли, у лимфоцитов сохранялся конститутивный уровень продукции данных цитокинов. Супернатанты стафилококка стимулировали секрецию лимфоцитами TNF- α (в 3 раза по сравнению с контролем), IL-6 (на $20 \pm 1,1\%$) и IL-10 (на $50 \pm 2,3\%$). Вместе с тем, продукция провоспалительных цитокинов IFN- γ и IL-17 в культуральной среде не изменялась.

Полученные результаты показали, что влияние метаболитов *B. bifidum* 791 и исследуемых тест-культур на продукцию цитокинов лимфоцитами характеризовалось разнонаправленным эффектом. Так, штаммы бифидо- и лакто-

Таблица 2. Иммунорегуляторный эффект метаболитов интактного и индуцированного штамма *V.bifidum* 791 на ПМК

Цитокины	Супернатант	Контроль (спонтанная продукция цитокинов ПМК), пг/мл	Опыт (метаболиты интактного штамма <i>V.bifidum</i> 791), пг/мл	Опыт (метаболиты штамма <i>V.bifidum</i> 791, индуцированного компонентами тест-культур), пг/мл		
				<i>S.aureus</i> 209	<i>E.coli</i> 157	<i>L.fermentum</i> 90Т-С4
INF-γ		18,1±1,2	9,1±1,1*	20,0±1,4	35,1±1,3*	22,4±1,2
TNF-α		42,0±2,4	14,3±0,4*	38,2±2,1	13,5±0,4*	48,8±2,4
IL-6		171,0±3,7	169,0±4,3*	170,0±4,1	168,0±3,3	125,0±3,1*
IL-17		140,5±3,2	36,8±3,1*	34,4±2,3*	39,5±3,0*	40,7±2,1*
IL-10		50,03±1,1	102,0±2,5*	10,1±1,4*	56,0±1,5	261,4±3,3*
Эффект			↓Th1, ↓Th17 / ↑Th10 Противовоспалительный эффект и иммуномодуляция (активация и поддержание аутоolerантности и иммунного гомеостаза)	↓Th10 Снижение аутоolerантности	↑Th1 Активация врожденного и Т-клеточного иммунитета	↓Th2, ↓Th17 / ↑Th10 Противовоспалительный эффект и иммуномодуляция (активация и поддержание аутоolerантности и иммунного гомеостаза)

Примечание. * Наличие различий между показателями спонтанной продукции цитокинов ПМК (контроль) и индукции цитокинов ПМК при влиянии метаболитами интактного штамма *V.bifidum* 791 и метаболитами штамма *V.bifidum* 791, индуцированного компонентами эталонных культур (опыт), при $p < 0,05$.

бацилл интенсивно подавляли *in vitro* секрецию системного флогенного цитокина TNF-α и усиливали противовоспалительный эффект ингибирующим влиянием на продукцию провоспалительных цитокинов IFN-γ, IL-6 и хемокина IL-17. У культуры бифидобактерий отмечался стимулирующий эффект в отношении противовоспалительного цитокина IL-10, что сопоставимо с литературными данными [11, 13] и имеет значение в поддержании аутоolerантности и иммунного гомеостаза в условиях биотопа толстого кишечника человека. И напротив, у лимфоцитов, являющихся эффекторами адаптивного иммунитета, под влиянием метаболитов *E. coli* 157 и *S. aureus* 209 усиливался провоспалительный потенциал за счет повышения продукции провоспалительных цитокинов. Причем, в первом случае отмечена стимуляция ключевого цитокина IFN-γ, способствующего поляризации Th1-лимфоцитов, активирующих макрофаги, врожденный и Т-клеточный иммунитет, на фоне снижения уровня медиаторов Th2-иммунного ответа. Добавление к монокультурам метаболитов стафилококка способствовало увеличению в среде количества Th2 цитокинов, активирующих механизмы гуморального иммунитета. Не исключено, что стимуляция продукции IL-10 в ответ на метаболиты *S. aureus* 209 не случайна, поскольку между Th1 и Th2 существуют отношения антагонизма, реализуемые с участием продуктов — соответственно IFN-γ и IL-10 [5].

На заключительном этапе исследований был проведен анализ способности метаболитов *V. bifidum* 791, индуцированных компонентами эталонных культур, влиять на продукцию цитокинов лимфоцитами периферической крови. Было установлено (табл. 2), что предварительное соинкубирование штамма *V. bifidum* 791 с метаболитами *L. fermentum* 90Т-С4, *E. coli* 157 и *S. aureus* 209 влияло на способность бифидобактерий изменять концентрацию цитокинов в среде. Так, под действием метаболитов бифидобактерий, предварительно обработанных кишечной палочкой, в сравнении с эффектом интактных метаболитов *V. bifidum* 791, ингибирующий эффект в отношении IFN-γ сменялся на стимулирующий, в результате в среде в 1,9 раза увеличивалась продукция

данного цитокина. Стимулирующий эффект в отношении IL-10, характерный для метаболитов интактных бифидобактерий, отменялся, и уровень цитокина в среде соответствовал спонтанной продукции лимфоцитов. Супрессирующий эффект в отношении провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-17 сохранялся. Предварительное соинкубирование *B. bifidum* 791 с экзометаболитами *S. aureus* 209 приводило к тому, что метаболиты бифидобактерий способствовали подавлению продукции лимфоцитами противовоспалительного цитокина IL-10 и отмене ингибирующего влияния на уровень провоспалительных цитокинов IFN- γ , TNF- α и IL-6. Напротив, воздействие индуцированного штамма бифидобактерий метаболитами *L. fermentum* 90T-C4 характеризовалось усилением стимулирующего эффекта (в 5,2 раза по сравнению с интактными метаболитами бифидобактерий) в отношении синтеза лимфоцитами противовоспалительного цитокина IL-10 и появлению ингибирующего эффекта в отношении IL-6 (на $30 \pm 2,3\%$ в сравнении со спонтанным уровнем продукции).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнивая результаты микробного распознавания «свой-чужой», реализуемого штаммом *B. bifidum* 791, со способностью лимфоцитами дифференцированно отвечать синтезом цитокинов на компоненты тест-культур, можно отметить сходство в реакции распознавания, что подтверждает универсальность способности отличать «своих» от «чужих» как одного из фундаментальных свойств живых организмов [4]. По-видимому, бифидобактерии наряду со способностью иммуноцитов, усиливающих свой про- или противовоспалительный потенциал в ответ на метаболиты бактерий, занимаются отбором микросимбионтов, оппозиционно (усиление/подавление) регулируя базовые физиологические критерии (репродукции и адаптации) микроорганизмов в паре «доминант-ассоциант». Этот факт свидетельствует о том, что механизмы хозяина и микробиоты, являясь единым звеном в регуляции кишечного гомеостаза человека, вовлечены в тесное сотрудничество для своего синергидного существования в целях сохранения симбиоза.

Полученные результаты по изучению влияния экзометаболитов индуцированных бифидобактерий на продукцию цитокинов мононуклеарами периферической крови человека в системе *in vitro* характеризуют определенные различия в направленности воздействия штамма *B. bifidum* 791 на эффекторы иммунитета с учетом предварительного соинкубирования с метаболитами патогена или представителей нормобиоты. Причем, характер изменения иммуномодулирующего влияния индуцированных бифидобактерий имеет определенное сходство в направленности воздействия на эффекторы иммунитета с особенностями влияния самих тест-культур. Стимулирующий эффект продукции мононуклеарами Th1 медиаторов наблюдался как под действием кишечной палочки, так и при влиянии метаболитов штамма *B. bifidum* 791, индуцированного метаболитами *E. coli* 157. Таким образом, в условиях биотопа толстого кишечника человека сочетанное однонаправленное влияние микробиоты и ее метаболической активности на индукторы иммунитета может способствовать усилению эффектов интестинального иммунного ответа на присутствие патогена в среде. Наряду с этим доминантные микроорганизмы реализуют «хелперную» функцию посредством микробного распознавания через подавление биологических свойств патогена, способствуя его элиминации из биотопа [1, 2]. К защитному действию бифидофлоры также можно отнести ее способность усиливать противовоспалительный потенциал моно-

нуклеаров и стимулировать репродукцию и адаптацию «своего» микросимбионта (*L. fermentum* 90T-C4). В целом, это может способствовать колонизации нормобиоты и поддержанию аутоотолерантности и иммунного гомеостаза в биотопе толстого кишечника.

Таким образом, поддержание кишечного гомеостаза толстого кишечника человека реализуется через феномен микробного распознавания «свой-чужой», проявляющегося в способности бифидофлоры проводить первичный отбор микросимбионтов за счет оппозитного (усиление/подавление) влияния на базовые физиологические критерии ассоциантов и дифференцированного воздействия на про- или противовоспалительный потенциал лимфоцитов. Ранее выявленная способность сигналов от бифидобактерий через TLR-2 перекрывать и вытеснять сигналы от других микросимбионтов на дендритные клетки [8, 12, 13], являющиеся важным клеточным звеном врожденного и адаптивного иммунитета, в совокупности с полученными результатами могут свидетельствовать о ключевой роли бифидофлоры в процессах иммуномодуляции и поддержания кишечного гомеостаза человека.

Работа выполнена при грантовой поддержке по программе Президиума РАН № 7, проект 12-П-4-1045 «Изучение интеграционных механизмов межмикробных взаимоотношений микросимбионтов кишечной микробиоты человека» и проекта фундаментальных исследований УрО РАН № 15-5-4-7 «Роль бифидофлоры в формировании гомеостаза человека».

ЛИТЕРАТУРА

1. Бухарин О. В., Перунова Н. Б. Микросимбиоз. Екатеринбург: УрО РАН, 2014.
2. Бухарин О.В., Перунова Н.Б., Иванова Е.В. Бифидофлора при ассоциативном симбиозе человека. Екатеринбург: УрО РАН, 2014.
3. Бухарин О.В., Иванова Е.В., Перунова Н.Б., Чайникова И.Н. Роль бифидобактерий в формировании иммунного гомеостаза человека. Журн. микробиол. 2015, 6: 98-104.
4. Марков А.В., Куликов А.М. Гипотеза иммунологического тестирования партнеров — согласованность развития адаптаций и смены половых предпочтений. Изв. РАН. Сер. Биол. 2006, 3:261-274.
5. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. М: ВИНТИ РАН, 2001.
6. Hafelmeier S., Lawson M.A., Slack E. et al. Reversible microbial colonization of germ-free mice reveals the dynamics of IgA immune responses. Science. 2010, 328 (5986): 1705-1709.
7. Milani C., Lugli G. A., Duranti S. et al. Genomic encyclopedia of type strains of the genus *Bifidobacterium*. Appl. Environ. Microbiol. 2014, 80: 6290-6302.
8. Nelson K.E. Metagenomics of the Human Body. 2011.
9. O'Callaghan A., van Sinderen D. Bifidobacteria and their role as members of the human gut microbiota. Front. Microbiol. 2016, 7: 925.
10. Rivière A., Selak M., Lantin D. et al. Bifidobacteria and butyrate-producing colon bacteria: importance and strategies for their stimulation in the human. Gut. Front. Microbiol. 2016, 7: 1-21.
11. Tomosada Y., Villena J., Murata K. et al. Immunoregulatory effect of bifidobacteria strains in porcine intestinal epithelial cells through modulation of ubiquitin-editing enzyme A20 expression. PLoS One. 2013, 8 (3): e59259. doi: 10.1371/journal.pone.0059259.
12. Turroni F., Berry D., Ventura M. (Ed.) Bifidobacteria and their role in the human gut microbiota. Front. Microbiol. 2017, 7: 2148. doi: 10.3389/fmicb.2016.02148.
13. Zeuthen L.H., Fink L.N., Frokiaer H. Epithelial cells prime the immune response to an array of gut-derived commensals towards a tolerogenic phenotype through distinct actions of thymic stromal lymphopoietin and transforming growth factor-beta. Immunology. 2008, 123 (2): 197-208.

Поступила 20.02.17

Контактная информация: Бухарин Олег Валерьевич, д.м.н., проф., 460000, Оренбург, ул. Пионерская, 11 п.т. (3532)77-54-17