

---

---

ИЗ РАБОЧЕЙ ТЕТРАДИ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

---

---

## МИКРОБНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА ЧЕЛОВЕКА

© 2025 г. О.В. Бухарин<sup>а,\*</sup>, Е.В. Иванова<sup>а,\*\*</sup>, И.Н. Чайникова<sup>а,\*\*\*</sup>

<sup>а</sup>Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН,  
Оренбург, Россия

\*E-mail: ofrc@list.ru

\*\*E-mail: walerwna13@gmail.com

\*\*\*E-mail: inchainicova@yandex.ru

Поступила в редакцию 24.12.2024 г.

После доработки 10.01.2025 г.

Принята к публикации 22.01.2025 г.

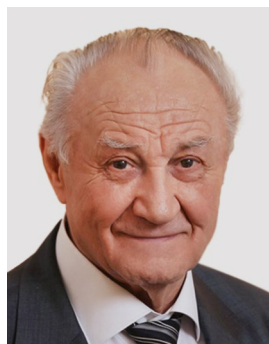
В статье представлен современный взгляд на роль кишечной микробиоты в симбиозе с организмом человека. Изучение системы “микроб—хозяин” в рамках инфекционной симбиологии позволило установить, что кишечные бактерии с помощью своих метаболитов регулируют и поддерживают иммунный гомеостаз толстого кишечника. Благодаря этому стало возможным управлять иммунным гомеостазом толстого кишечника путём воздействия на ассоциации микросимбионтов, способных изменять цитокиновый статус и факторы врождённого иммунитета. Установлены многокомпонентные ассоциации микросимбионтов толстого кишечника, которые в условиях эубиоза поддерживают сбалансированный профиль про- и противовоспалительных цитокинов. При дисбиозе возросшее количество ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов приводит к смещению баланса в сторону провоспалительных цитокинов и повышению уровня антимикробных белков в кишечнике. Разнонаправленность воздействия на продукцию цитокинов внеклеточных метаболитов микросимбионтов, выделенных при эу- и дисбиозе, может послужить основой для отбора штаммов с противовоспалительной активностью.

*Ключевые слова:* кишечная микробиота, метаболиты бактерий, цитокиновый профиль, эффекторы врождённого иммунитета, пробиотические штаммы.

DOI: 10.31857/S0869587325020095, EDN: AGNZVD

Изучение симбиоза человека и микробов — одно из приоритетных направлений современной биологии и медицины. Симбиотические системы рассматриваются как основная форма существования организмов в биосфере [1, 2]. В процессе многовековой эволюции у нас сложились устойчивые

и неоднозначные отношения с микроорганизмами, которые, с одной стороны, нередко нарушают наш гомеостаз и, как следствие, негативно влияют на здоровье, с другой стороны, оказываются весьма полезными, что подтверждает ряд примеров [3–5]. В этом союзе, неотделимом от вражды, есть свой



---

БУХАРИН Олег Валерьевич — академик РАН, научный руководитель ИКВС УрО РАН. ИВАНОВА Елена Валерьевна — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией инфекционной симбиологии ИКВС УрО РАН. ЧАЙНИКОВА Ирина Николаевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной симбиологии ИКВС УрО РАН.

“микробный орган” — микробиом, дар Природы человеку для защиты всех его биотопов<sup>1</sup>. Что же лежит в основе этой системы и какими знаниями мы оперируем в настоящее время?

Относительно недавно в научный оборот было введено понятие “иммунный гомеостаз кишечника” — равновесие, возникающее в ходе сложных взаимодействий микробиоты и компонентов врождённого и адаптивного иммунитета, направленное на поддержание толерантности к микробиоте и целостности кишечного барьера в условиях постоянно изменяющихся факторов окружающей среды [6, 7]. Следует обратить внимание на существенную роль микробиоты и её метаболитов в регуляции системы “микроб—хозяин”. Компоненты данной физиологической системы мы рассматривали с позиции ассоциативного симбиоза — многокомпонентной интегральной системы с разнонаправленными воздействиями, определяющими формирование, стабильность существования и продуктивность симбиоза в целом [8].

Исследования в области инфекционной симбиологии позволили продвинуться в решении ряда фундаментальных задач в области расшифровки механизмов симбиотических эффектов индигенных бифидобактерий в организме хозяина [9, 10]. Установлено, что бифидобактерии — это ключевой микробный регулятор кишечного гомеостаза, который осуществляет первичную дискриминацию чужеродного материала и участвует в инициальном этапе сигналинга регуляции иммунного гомеостаза человека [11]. Этот факт предопределил тематическую направленность наших дальнейших изысканий, которые будут способствовать раскрытию механизмов микробной регуляции иммунного гомеостаза толстого кишечника в различных микрорасположенных состояниях (эубиоз/дисбиоз<sup>2</sup>). Не исключено, что инфектологический подход к данной проблеме расширит практическое применение иммунорегуляторных свойств кишечных микросимбионтов.

**Молекулярные мессенджеры взаимодействия кишечной микробиоты и иммунной системы.** Механизмам молекулярного взаимодействия микробиоты и поверхности слизистых оболочек хозяина посвящены многочисленные работы отечественных и зарубежных исследователей [3, 7, 12–14]. Обратимся

к современным взглядам на функционирование системы “микроб—хозяин” в условиях кишечного биотопа.

В.Б. Климович, описывая отношения иммунной системы с микробиотой, выдвинул предположение о том, что это отдельная — акцептивная — функция иммунитета, обеспечивающая обитание большого количества видов бактерий на слизистых оболочках [15]. Сосуществование организма и микробиоты (симбионтов) основано на непричинении вреда друг другу и, в отличие от реакции на патогены, представляет собой физиологическую норму и не сопровождается развитием выраженного воспаления [16] с нарушением кишечного барьера [7, 17]. Был установлен двояственный характер иммунных реакций: одно звено иммунитета взаимодействует с симбионтными микроорганизмами в рамках физиологического воспаления и толерантности, а другое звено (протективный иммунитет) вовлечено в уничтожение патогенов. В результате был изменён подход к рассмотрению эволюции адаптивного иммунитета, основанной на взаимодействии иммунной системы хозяина с собственной микробиотой [15, 16].

Важной вехой в изучении механизмов синергии микробов и иммунной системы стало открытие рецепторов на клетках хозяина, способных распознавать общие структуры различных микроорганизмов. Считается, что распознавание микробных компонентов клетками миеломоноцитарного ряда с помощью паттерн-распознающих рецепторов (PRR) — сенсоров врождённого иммунитета, служит ключевым этапом взаимодействия микросимбионтов и организма человека [18]. В настоящее время понятие “микробное распознавание патоген-ассоциированных молекулярных паттернов” (PAMPs), введённое Ч. Дженоуэем и Р. Меджитовым, вытесняется более широким термином “микроб-ассоциированные молекулярные паттерны” (MAMPs), служащим для обозначения отношений как с патогенами, так и с симбионтами [15, 16]. Распознавание микробных паттернов акцептивным иммунитетом инициирует сигнальный каскад, который, в отличие от протективных механизмов, запускающих антимикробный ответ, приводит к реакциям, обеспечивающим иммунологическую толерантность к микробиоте. Делается акцент на том, что феномен толерантности — важнейший механизм кишечного гомеостаза [7, 17, 19]. Рассматриваются три основных типа молекул, участвующих в передаче внутриклеточного сигнала от рецепторов после их контакта с микроорганизмами: протеинкиназы, адаптерные белки и факторы транскрипции. Сигнальные пути, идущие от этих молекул, являются перекрёстными и могут объединяться в несколько общих путей. Микробные компоненты, участвующие в этих взаимодействиях, варьируют от простых продуктов метаболизма, таких как короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs)

<sup>1</sup> Биотопы человека — это участки тела, которые имеют естественное сообщество с окружающей средой и населены разнообразными микроорганизмами. К ним относятся верхние дыхательные пути, кожный покров, нижние отделы мочеполовой системы, желудочно-кишечный тракт.

<sup>2</sup> Эубиоз — это состояние динамического равновесия между компонентами системы “внешняя среда — макроорганизм — микробиота” и связанное с ним состояние здоровья. Дисбиоз (дисбактериоз) — это состояние, при котором значительно изменяются количество или состав микроорганизмов на поверхности человеческого тела или внутри него. При этом популяция полезных бактерий уменьшается, а условно-патогенных — возрастает.

и аминокислоты, до сложных структурных макромолекул — пептидогликанов и липополисахаридов [20, 21].

Подтверждением новой парадигмы об акцептивном иммунитете стала работа В. Паркера, в которой обоснована роль секреторного IgA<sup>3</sup>2 (sIgA) не с позиции традиционного участия в защите организма от патогенов, а с точки зрения поддержания роста и жизнедеятельности симбионтных бактерий в кишечнике [17]. Микробиота может модулировать общий уровень sIgA в кишечнике как посредством иммунной стимуляции, так и путём деградации sIgA (sIgA-деградирующими протеазами). Считается, что в результате связывания sIgA с микробиотой (например, с липопroteинами грамотрицательных бактерий) на слизистой кишечника образуются паттерны микробной колонизации, которые формируют микробиоту и поддерживают её разнообразие [22, 23]. Покрывание симбионтов секреторным IgA усиливает процесс колонизации кишечника за счёт увеличения адгезии бактерий к эпителиальным клеткам и изменяет экспрессию генов прокариот, ассоциированных со слизью, обеспечивая молекулярный контроль их подвижности и метаболизма [24]. Это указывает на ключевую роль иммунных комплексов, образованных микробиотой и секреторным IgA, в реализации защитных реакций и поддержании непроницаемости кишечного барьера.

Особая роль в формировании кишечного иммунного гомеостаза принадлежит популяции Т-регуляторных лимфоцитов (Т-reg). В акцептивном иммунитете они участвуют больше не как супрессоры, а как регуляторные клетки, отвечающие за основную задачу акцептивного иммунитета — мирное сожительство с микросимбионтами [15, 16]. Иммунный гомеостаз кишечника поддерживается благодаря балансу между потенциально провоспалительными клетками, Т-хелперами (Th1, Th2, Th17), противовоспалительными Foxp3+ регуляторными Т-клетками и антигенраспознающими кишечную микробиоту Т-клетками [25]. Th17 эффекторные Т-клетки широко распространены в тканях, ассоциированных с кишечником, где их индукция, дифференцировка и накопление зависят от реакции на колонизацию кишечной микробиотой и внеклеточными патогенами. Следует отметить, что именно кишечная микробиота, секретирующая различные по химической структуре метаболиты, определяет пластичность иммунорегуляторных клеток хозяина [26].

Рассматривая регуляторную роль микробиоты в иммунном гомеостазе кишечника, мы делаем акцент на участии метаболитов микросимбионтов в поддержании и регуляции кишечного гомеостаза. Метаболические качества кишечной микробиоты

функционально дополняют метаболизм человека, участвуя в расщеплении белков и углеводов [27]. Кишечный микробиом работает как эндокринный орган, генерируя биологически активные метаболиты, которые могут влиять как на физиологию хозяина, так и на бактериальные клетки. В результате исследования иммунорегуляторной активности определён широкий спектр микробных метаболитов, которые были распределены по химическим группам (табл. 1) [13, 17, 28, 29].

В последние годы в литературе фигурируют данные, объединяющие эффекты бактериальных метаболитов по их функциональному воздействию на иммунную систему хозяина. Выделяют группу микробных метаболитов, влияющих на созревание и дифференцировку клеток иммунной системы, которые реализуют механизмы иммунитета, контролируемые и поддерживаемые симбиоз микробного сообщества и организма человека [30]. К наиболее распространённым микробным метаболитам относятся короткоцепочечные жирные кислоты — ацетат, пропионат и бутират (анионы карбоновых кислот), которые распознаются клетками хозяина через многочисленные специфические рецепторы, присутствующие во многих органах и тканях [31]. Благодаря этому кишечная микробиота, секретируя SCFAs, может ограничивать локальное и системное воспаление [32, 33].

Кроме того, микробные метаболиты способны направлять реакции иммунитета. Например, введение в рацион мышей *Bifidobacterium infantis* приводит к увеличению у них дендритных клеток, способных синтезировать метаболит витамина А — ретиноевую кислоту (RA), регулируемую баланс про- и противовоспалительных реакций и клеток FoxP3+ в лимфоидных образованиях кишечника (lamina propria). RA способствует развитию, экспансии Treg и лимитированию Th17 посредством индукции процессов ацетилирования гистонов на промоторе FoxP3, ограничивая воспалительные реакции в кишечнике [34].

Связь между кишечной микробиотой и витаминами особенно очевидна в случае витаминов группы В и витамина К, поскольку не хозяин, а микробиота осуществляет их биосинтетические реакции. В частности, кишечные штаммы *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* могут синтезировать фолат — витамин В9, который играет решающую роль в поддержании популяции Treg-клеток в кишечнике. Дефицит витамина В12 приводит к уменьшению количества лимфоцитов и подавлению активности НК-клеток [13, 17]. На воспалительные процессы в кишечнике влияют секретируемые микробиотой метаболиты таурин, гистамин и спермин, которые регулируют уровень эпителиальной продукции IL-18, секрецию антимикробных пептидов и состав кишечного сообщества. При нарушении продукции данных метаболитов у генетически модифицированных мы-

<sup>3</sup> Секреторный IgA — основной секреторный иммуноглобулин, содержащийся в секретах организма (слёзы, слюна, молозиво, выделения из носа, секрет желудочно-кишечного тракта, трахеобронхиальная слизь).

**Таблица 1.** Иммунорегуляторные эффекты метаболитов представителей кишечной микробиоты человека

| Метаболит                                  | Микроорганизм                                                                                                   | Клетки-мишени                       | Эффект                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ацетат                                     | <i>Bifidobacterium</i> sp.<br><i>Lactobacillus</i> sp.<br><i>Clostridium</i> sp.<br><i>Bacteroides</i> sp.      | Дендритные клетки (DC)              | Уменьшает экспрессию фактора некроза опухоли (TNF $\alpha$ ) и интерлейкина 12 (IL-12), увеличивает продукцию IL-10                              |
|                                            |                                                                                                                 | Нейтрофилы                          | Способствует хемотаксису                                                                                                                         |
| Лактат                                     | <i>Bifidobacterium</i> sp.<br><i>Lactobacillus</i> sp.                                                          | Макрофаги                           | Увеличивает продукцию IL-10 и уменьшает IL-12                                                                                                    |
|                                            |                                                                                                                 | DC                                  | Увеличивает секрецию IL-10                                                                                                                       |
| Бутират                                    | <i>Bifidobacterium</i> sp.                                                                                      | Макрофаги                           | Уменьшает продукцию IL-6, IL-12-p40                                                                                                              |
|                                            |                                                                                                                 | DC                                  | Уменьшает продукцию IL-12, интерферона гамма (INF $\gamma$ )                                                                                     |
| Пропионат                                  | <i>Bifidobacterium</i> sp.<br><i>Lactobacillus</i> sp.<br><i>Clostridium</i> sp.<br><i>Bacteroides</i> sp.      | Лимфоциты                           | Подавляет транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B, увеличивает секрецию IL-10                                                                     |
|                                            |                                                                                                                 | T-reg                               | Регулирует путь mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих) для генерации IL-10                                                                     |
| Сукцинат                                   | <i>Bifidobacterium</i> sp.<br><i>Prevotellaceae</i><br><i>Veillonellaceae</i>                                   | Макрофаги                           | Увеличивает экспрессию сукцинатного рецептора 1 (SUCNR1), секрецию IL-1 $\beta$ и поляризацию M1-фенотипа (провоспалительный фенотип макрофагов) |
|                                            |                                                                                                                 | DC                                  | Увеличивает продукцию IL-1 $\beta$                                                                                                               |
| Вторичные желчные кислоты                  | <i>Bifidobacterium</i> sp.<br><i>Lactobacillus</i> sp.<br><i>Clostridium</i> sp.<br><i>Bacteroides fragilis</i> | Кишечные эпителиальные клетки (IEC) | Увеличивает экспрессию FoxP3+ Tregs, активация фарнезоидного рецептора (FXR) в тканях печени и кишечника                                         |
|                                            |                                                                                                                 | DC                                  | Увеличивает NF- $\kappa$ B-зависимую транскрипцию                                                                                                |
| Полиамины (путресцин, спермидин и спермин) | <i>Bifidobacterium</i> sp.                                                                                      | IEC                                 | Замедляет активацию инфламасомы NLRP6, высвобождение IL-18 и, как следствие, выработка антимикробных пептидов (AMPS)                             |
|                                            |                                                                                                                 | Моноциты, макрофаги                 | Уменьшает экспрессию IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$                                                                   |
| Тиамин (B1)                                | <i>Bifidobacterium</i> spp.                                                                                     | Лимфоциты                           | Активирует лимфоциты                                                                                                                             |
| Пиридоксин (B6)                            | <i>Bifidobacterium</i> spp.                                                                                     | IEC                                 | Учувствует в активации NF- $\kappa$ B и поляризации лимфоцитов по Th1-пути                                                                       |
| Фолат (B9)                                 | <i>Bifidobacterium</i> sp.<br><i>Lactobacillus</i> sp.                                                          | T-reg                               | Снижает активацию МАИТ-лимфоцитов, способствует дифференцировке Treg                                                                             |
| Кобаламин (B12)                            | <i>Bifidobacterium</i> sp.<br><i>Lactobacillus</i> sp.                                                          | T-reg                               | Активирует НК-клетки, способствует дифференцировке CD8+ Т-клеток                                                                                 |
| Инозин                                     | <i>Bifidobacterium</i> sp.<br><i>Pseudolongum</i> sp.                                                           | Т-клетки                            | Активирует рецептор аденозина 2A, увеличивает дифференцировку Th1-лимфоцитов                                                                     |
| Триптофан                                  | <i>Bifidobacterium</i> sp.<br><i>Lactobacillus</i> sp.                                                          | IEC                                 | Увеличивает экспрессию IL-10R1, уменьшает секрецию TNF $\alpha$ , увеличивает выработку IL-22                                                    |

шей возникает дисбиоз с развитием аутоиммунных реакций и онкопатологии, отмечается повышенная восприимчивость к инфекциям [17].

Анализ представленных данных позволил по-новому взглянуть на участие микробиоты и её метаболитов в кишечном гомеостазе путём продукции иммунными клетками цитокинов — многофункциональных иммунорегуляторных пептидов. Исследования широкого разнообразия физиологических эффектов метаболитов различных таксономических групп микробиоты — многообещающее и перспективное направление в современной микробиологии и иммунологии. Изучение специфических эффектов, оказываемых микробными метаболитами на иммунную систему хозяина, поможет установить взаимосвязь между рядом заболеваний и изменениями микробного сообщества кишечника. Метаболиты микросимбионтов могут служить диагностическими маркерами патологии человека, поскольку трансгеномные перестройки микробиоты часто предшествуют манифестации заболеваний. Мы хотим обратить внимание на тот факт, что решение данной проблемы лежит в области инфекционной симбиологии и продвинет нас в понимании процессов колонизации биотопов организма и формирования кишечного микробиоценоза при различных микрoэкологических состояниях (эубиоз и дисбиоз). Практический аспект данной работы — отбор новых штаммов по иммунорегуляторным свойствам и создание современных бактериальных препаратов с противовоспалительной активностью.

**Микробный фактор как регулятор иммунного гомеостаза кишечника при эубиозе и дисбиозе.** В Институте клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН проведено многолетнее исследование роли кишечных микросимбионтов в поддержании гомеостаза кишечника при эу- и дисбиозе. Были установлены механизмы симбиотических эффектов индигенной микробиоты человека. Доказано, что штаммы бифидобактерий служат ключевым микробным регулятором гомеостаза кишечной микробиоты [9–11].

В ходе изучения изменений видового и количественного состава кишечного микросимбиоценоза при дисбиозе зафиксировано увеличение концентрации локальных антимикробных белков (лизозим, лактоферрин) и провоспалительных цитокинов в кишечном биотопе [35]. Корреляционный анализ показал наличие значимых взаимосвязей между параметрами микросимбиоценоза и факторами врождённого иммунитета. Это позволило рассматривать численность, состав микросимбиоценоза и локальный профиль цитокинов и антимикробных белков как показатели, характеризующие состояние кишечного гомеостаза при эу- и дисбиозе.

С учётом полученных данных о существенных различиях в уровне и профиле цитокинов в кишечном биотопе при эу- и дисбиозе были проведены исследо-

вания *in vitro* с целью изучения способности цитокинов влиять на биоплёнкообразование (БПО) кишечных микросимбионтов — одну из основных стратегий выживания бактерий в организме человека [36]. Цитокины (TNF $\alpha$ , IL-10) оказывали ингибирующее/стимулирующее (в зависимости от концентрации) воздействие на уровень БПО кишечных микросимбионтов. Следует отметить, что данные свойства цитокинов могут проявляться при их взаимодействии с мембранными рецепторами микробиоты, последующем изменении экспрессии генов (стимуляция/альтерация) или прямом вмешательстве в образование экстрацеллюлярного матрикса. Обнаруженные эффекты наблюдаются при адгезии микросимбионтов, их устойчивости к антимикробным факторам и персистенции. Эти исследования актуальны с точки зрения разработки новых селективных средств усиления антимикробной резистентности хозяина.

Большую роль в антимикробной защите кишечного биотопа играют макрофаги (МФ), продуцирующие широкий спектр бактерицидных веществ, в том числе оксид азота (NO). NO рассматривается как один из маркеров, определяющих фенотип МФ (M1/M2 и промежуточные формы) и отличающихся по функциональной активности. Одним из индукторов, активирующих МФ, служат различные группы химических соединений, которые входят в состав метаболитов микроорганизмов. В связи с этим было изучено влияние метаболитов кишечных микросимбионтов на базальную продукцию оксида азота перитонеальными макрофагами [37]. Показано, что присутствие в среде культивирования метаболитов кишечных микросимбионтов по-разному отражается на базальной продукции NO перитонеальными макрофагами — от выраженной супрессии (представители родов *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Bacteroides*) до умеренной индукции (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*).

Наши данные об ограничении секреции NO метаболитами клостридий, стафилококков и бактероидов свидетельствуют о поляризующем эффекте макрофагов в сторону M2, предположительно, за счёт того, что эти бактерии активно продуцируют бутират, который, редуцируя iNO-синтазу, снижает продукцию NO. Умеренная стимуляция метаболитами бифидобактерий и лактобактерий продукции NO макрофагами отражает роль ацетата и лактата, преобладающих в их составе, и указывает на их способность усиливать бактерицидный потенциал макрофагов, реализуемый при участии оксида азота.

Перечисленные особенности взаимодействия в системе “микроб—хозяин” при эу- и дисбиозе привели нас к выводу, что поддержание кишечного гомеостаза определяется как цитокиновым статусом биотопа, так и влиянием метаболитов различных групп микросимбионтов на функциональную активность макрофагов и локальный уровень антимикробных белков.

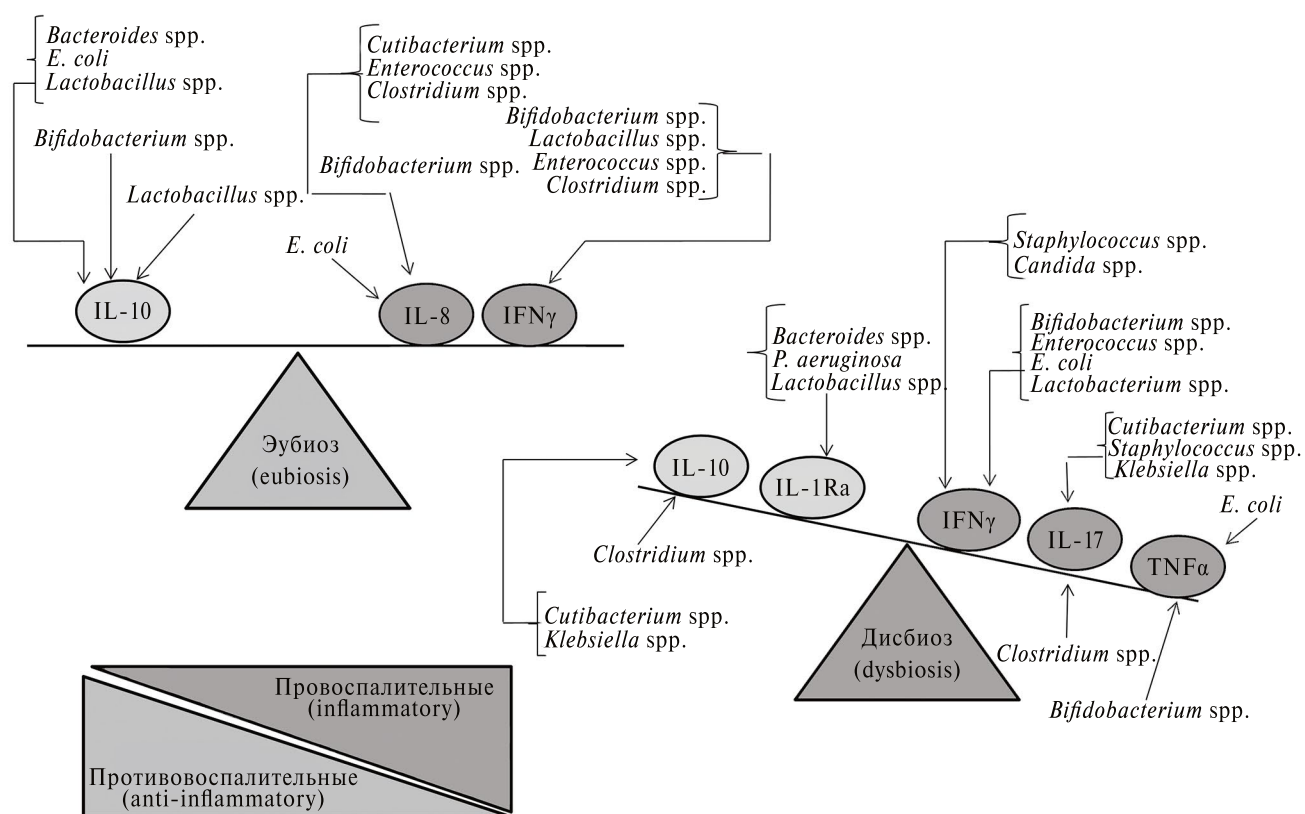
С помощью методов многомерного статистического анализа (дискриминантный анализ, дерево решений) были установлены и обобщены новые закономерности и важные факторы, приводящие к нарушению гомеостаза кишечного биотопа при дисбиозе [38, 39]. Дискриминантный анализ всех многочисленных анализируемых признаков показал значимость и информативность количественных значений цитокинов TNF $\alpha$  и IL-1Ra, которые позволили распределить группы эу- и дисбиотических штаммов по цитокиновому профилю.

С помощью дискриминантного анализа нельзя оценить воздействие метаболитов обнаруженных многокомпонентных ассоциаций, отличающихся по составу и количеству, на иммунные клетки, ответом которых было бы изменение продукции цитокинов разных функциональных групп. С этой целью использовался метод дерева решений, результаты которого показали существенный вклад отдельных представителей кишечного микросимбиоза и их ассоциаций с преимущественным влиянием на продукцию цитокинов в зависимости от микрoэкологического состояния кишечника человека. Так, при эубиозе были установлены монокультуры (бифидобактерии, лактобактерии, кишечная палочка) и трёх-четырёхкомпонентные

ассоциации представителей нормальной микрофлоры толстого кишечника, вносящие весомый вклад в продукцию противовоспалительного цитокина IL-10 и хемокина IL-8. При дисбиозе толстого кишечника количество микробных ассоциаций значительно возрастало, в их состав входили как представители нормобиоты, так и условно-патогенные или патогенные бактерии (*P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *S. aureus*), обуславливающие секрецию преимущественно провоспалительных цитокинов IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  и IL-17 [39].

Доказано, что при эубиозе кишечного биотопа иммунорегуляторные свойства культур гетерогенны по направленности, спектру и выраженности (индукция/ингибирование/отсутствие эффекта) секреции цитокинов иммунными клетками в ответ на метаболиты микроорганизмов (рис. 1). Данные свойства нормальной микрофлоры, с одной стороны, предотвращают развитие локального воспаления, с другой стороны, обеспечивают необходимую ответную реакцию иммунных клеток при проникновении в кишечник условно-патогенных и патогенных микроорганизмов.

Прикладным аспектом нашей работы стало применение иммунорегуляторных свойств метаболитов кишечных бактерий как основы технологии, при-



**Рис. 1.** Схема формирования баланса цитокинов под влиянием метаболитов микросимбионтов при эубиозе и дисбиозе толстого кишечника человека

Фигурные скобки — ассоциации микроорганизмов

годной для отбора штаммов с противовоспалительной активностью. Были предложены перспективные культуры *B. bifidum* ICIS-310, *B. bifidum* ICIS-202, *L. ruminis* ICIS-540 и *B. paranthracis* ICIS-279, метаболиты которых отличались выраженной способностью снижать уровень провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-17 в условиях *in vitro*. Данные штаммы депонированы в Государственной коллекции нормальной микрофлоры (ГКНМ) Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора и запатентованы.

\* \* \*

В области инфекционной симбиологии сформировался новый взгляд на роль кишечной микробиоты в системе “микроб–хозяин”. В процессе изучения симбиотических связей при эу- и дисбиозе определены механизмы защиты кишечного биотопа, реализуемые через влияние метаболитов микробных ассоциаций и монокультур на цитокиновый профиль иммунцитов, продукцию оксида азота эффекторами врождённого иммунитета и локальный уровень антимикробных белков. Представлены ассоциации микроорганизмов, которые в условиях эубиоза поддерживают сбалансированный цитокиновый профиль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Не исключено, что нарушения кишечного гомеостаза при дисбиозе могут быть связаны с иммунорегуляторными свойствами возросшего количества ассоциаций условно-патогенных и патогенных бактерий.

Открыт новый путь управления иммунным гомеостазом толстого кишечника через воздействие на ассоциации микросимбионтов, способных своими метаболитами изменять баланс про- и противовоспалительных цитокинов. Выявленная нами разнонаправленность эффекта метаболитов микросимбионтов на продукцию цитокинов иммунocytes легла в основу технологии отбора штаммов с противовоспалительной активностью. Предложена линейка информативных параметров мишень-направленного действия для отбора новых штаммов с противовоспалительной активностью. Штаммы *B. bifidum* ICIS-310, *B. bifidum* ICIS-202, *L. ruminis* ICIS-540 депонированы в ГКНМ (№ 1272), *B. paranthracis* ICIS-279 – в Государственном научно-исследовательском институте стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича (№ 279) в качестве перспективных культур для производства пробиотических препаратов, а также продуктов функционального питания для профилактики и коррекции дисбиозов толстого кишечника.

Учёные только начинают приходить к пониманию того, как человек и его микробиота приспосабливаются друг к другу. Дальнейшие исследования предоставят нам дополнительные средства для укрепления нашего здоровья и предотвращения возникновения

иммуноопосредованных расстройств (аутоиммунная и аллергопатология, канцерогенез, нейродегенеративные и метаболические нарушения).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бухарин О.В., Лобакова Е.С., Перунова Н.Б. и др. Симбиоз и его роль в инфекции: монография / Под ред. О.В. Бухарина. Екатеринбург: УрО РАН, 2011.  
*Bukharin O.V., Lobakova E.S., Perunova N.B. et al.* Symbiosis and its role in infection: monograph / Ed. by O.V. Bukharin. Ekaterinburg: Ural Branch of the RAS, 2011. (In Russ.)
2. Бухарин О.В. Симбиоз – биологическая основа инфекции // Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. 2019. № 1. С. 7–14.  
*Bukharin O.V.* Symbiosis – the biological basis of infection // Bulletin of Moscow University. Series 16. Biology. 2019, no. 1, pp. 7–14. (In Russ.)
3. Manos J. The human microbiome in disease and pathology // APMIS. 2022, vol. 130 (12), pp. 690–705.
4. Lee J.Y., Tsois R.M., Bäuml A.J. The microbiome and gut homeostasis // Science. 2022, vol. 377 (6601), eabp9960.
5. Zuccaro V., Ponziani F.R., Bruno R. Editorial of Special Issues “Gut Microbiota-Host Interactions: From Symbiosis to Dysbiosis 2.0” // Int. J. Mol. Sci. 2023, vol. 24 (10), 8977.
6. Peterson L.W., Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis // Nat. Rev. Immunol. 2014, vol. 14 (3), pp. 141–153.
7. Camara-Lemarroy C.R., Metz L., Meddings J.B. et al. The intestinal barrier in multiple sclerosis: implications for pathophysiology and therapeutics // Brain. 2018, vol. 141 (7), pp. 1900–1916.
8. Бухарин О.В., Лобакова Е.С., Немцева Н.В., Черкасов С.В. Ассоциативный симбиоз. Екатеринбург: УрО РАН, 2007.  
*Bukharin O.V., Lobakova E.S., Nemtseva N.V., Cherkasov S.V.* Associative symbiosis. Ekaterinburg: Ural Branch of the RAS, 2007. (In Russ.)
9. Бухарин О.В., Иванова Е.В., Перунова Н.Б., Никифоров И.А. Функциональные группы бифидофлоры кишечной микробиоты в ассоциативном симбиозе человека // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2018. № 1. С. 3–9.  
*Bukharin O.V., Ivanova E.V., Perunova N.B., Nikiforov I.A.* Functional groups of bifidoflora of intestinal microbiota in associative symbiosis of humans // Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2018, no. 1, pp. 3–9. (In Russ.)

10. Бухарин О.В., Иванова Е.В., Перунова Н.Б. Коренные штаммы бифидобактерий кишечника человека: индигенность через призму персистенции // Вестник РАН. 2023. № 11. С. 1071–1080.  
*Bukharin O.V., Ivanova E.V., Perunova N.B.* Native Strains of Human Intestinal Bifidobacteria: Indigeneity Through the Prism of Persistence // Herald of the Russian Academy of Sciences. 2023, no. 11, pp. 1071–1080. (In Russ.)
11. Бухарин О.В., Иванова Е.В., Перунова Н.Б., Чайникова И.Н. Роль бифидобактерий в формировании иммунного гомеостаза человека // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2015. № 6. С. 98–104.  
*Bukharin O.V., Ivanova E.V., Perunova N.B., Chainikova I.N.* The role of bifidobacteria in the formation of human immune homeostasis // Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2015, no. 6, pp. 98–104. (In Russ.)
12. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008.  
*Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S.* Cytokines. St. Petersburg: Foliant, 2008. (In Russ.)
13. Caffaratti C., Plazy C., Mery G. et al. What we know so far about the metabolite-mediated microbiota-intestinal immunity dialogue and how to hear the sound of this crosstalk // Metabolites. 2021, vol. 11 (6), pp. 1–37.
14. Булгакова И.Д., Свитич О.А., Зверев В.В. Механизмы формирования толерантности Toll-подобных рецепторов под действием микробных лигандов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022. № 6. С. 708–721.  
*Bulgakova I.D., Svitich O.A., Zverev V.V.* Mechanisms of Toll-like Receptor Tolerance Formation under the Action of Microbial Ligands // Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2022, no. 6, pp. 708–721. (In Russ.)
15. Климович В.Б. Актуальные проблемы эволюционной иммунологии // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2002. № 5. С. 442–451.  
*Klimovich V.B.* Actual problems of evolutionary immunology // Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. 2002, no. 5, pp. 442–451. (In Russ.)
16. Киселёва Е.П. Акцептивный иммунитет – основа симбиотических взаимоотношений // Инфекция и иммунитет. 2015. № 2. С. 113–130.  
*Kiseleva E.P.* Acceptive immunity – the basis of symbiotic relationships // Infection and immunity. 2015, no. 2, pp. 113–130. (In Russ.)
17. Wells J.M., Brummer R.J., Derrien M. et al. Homeostasis of the Gut Barrier and Potential Biomarkers // Am. J. Physiol. Gastr. Liver Physiol. 2017, vol. 312, pp. 171–193.
18. Wan T., Wang Y., He K., Zhu S. Microbial sensing in the intestine // Protein & Cell. 2023, vol. 14 (11), pp. 824–860.
19. Travis M.A., Romagnani C. How regulatory T-cells are primed to aid tolerance of gut bacteria // Nature. 2022, vol. 610 (7933), pp. 638–640.
20. Li D., Wu M. Pattern recognition receptors in health and diseases // Signal Transduct. Target Ther. 2021, vol. 6 (1), 291.
21. Kawai T., Ikegawa M., Ori D., Akira S. Decoding Toll-like receptors: Recent insights and perspectives in innate immunity // Immunity. 2024, vol. 57 (4), pp. 649–673.
22. Huus K.E., Petersen C., Finlay B.B. Diversity and dynamism of IgA-microbiota interactions // Nat. Rev. Immunol. 2021, vol. 21 (8), pp. 514–525.
23. Nakajima A., Vogelzang A., Maruya M. et al. IgA regulates the composition and metabolic function of gut microbiota by promoting symbiosis between bacteria // J. Exp. Med. 2018, vol. 215 (8), pp. 2019–2034.
24. Grasset E.K., Chorny A., Casas-Recasens S. et al. Gut T cell-independent IgA responses to commensal bacteria require engagement of the TACI receptor on B cells // Sci Immunol. 2020, vol. 5 (49), eaat7117.
25. Traxinger B.R., Richert-Spuhler L.E., Lund J.M. Mucosal tissue regulatory T cells are integral in balancing immunity and tolerance at portals of antigen entry // Mucosal Immunol. 2022, vol. 15, pp. 398–407.
26. Sun C.Y., Yang N., Zheng Z.L. et al. T helper 17 (Th17) cell responses to the gut microbiota in human diseases // Biomed Pharmacother. 2023, vol. 161, 114483.
27. Tremaroli V., Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism // Nature. 2012, vol. 489, no. 13, pp. 242–249.
28. Wang G., Huang S., Wang Y. et al. Bridging intestinal immunity and gut microbiota by metabolites // Cell. Mol. Life Sci. 2019, vol. 76, no. 20, pp. 3917–3937.
29. Yoo J.Y., Groer M., Dutra S.V.O. et al. Gut Microbiota and Immune System Interactions // Microorganisms. 2020, vol. 8, no. 10, p. 1587.
30. Archer D., Perez-Muñoz M.E., Tollenaar S. et al. The importance of the timing of microbial signals for perinatal immune system development // Microbiome Res. Rep. 2023, vol. 2 (2), 11.
31. Zheng D., Liwinski T., Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease // Cell. Res. 2020, vol. 30, pp. 492–506.
32. Pekmez C.T., Dragsted L.O., Brahe L.K. Gut microbiota alterations and dietary modulation in childhood malnutrition – The role of short chain fatty acids // Clin. Nutr. 2019, vol. 38, pp. 615–630.
33. Hays K.E., Pfaffinger J.M., Ryznar R. The interplay between gut microbiota, short-chain fatty acids,

- and implications for host health and disease // *Gut microbes*. 2024, vol. 16 (1), pp. 239–270.
34. *Konieczna P., Ferstl R., Ziegler M.* Immunomodulation by *Bifidobacterium infantis* 35624 in the murine lamina propria requires retinoic acid-dependent and independent mechanisms // *PLoS One*. 2013, vol. 8, no. 5, e62617.
  35. *Бондаренко Т.А., Иванова Е.В., Бекпергенова А.В. и др.* Связь цитокинов и численности микросимбионтов при микроэкологических нарушениях кишечника человека // *Российский иммунологический журнал*. 2022. № 2. С. 125–130.  
*Bondarenko T.A., Ivanova E.V., Bekpergenova A.V. et al.* The relationship between cytokines and the number of microsymbiotics in microecological disorders of the human intestine // *Russian Journal of Immunology*. 2022, no. 2, pp. 125–130. (In Russ.)
  36. *Чайникова И.Н., Иванова Е.В., Бондаренко Т.А. и др.* Влияние цитокинов на биоплёнокообразование кишечных микросимбионтов // *Российский иммунологический журнал*. 2019. № 2. С. 626–627.  
*Chainikova I.N., Ivanova E.V., Bondarenko T.A. et al.* The influence of cytokines on biofilm formation of intestinal microsymbiotics // *Russian Journal of Immunology*. 2019, no. 2, pp. 626–627. (In Russ.)
  37. *Иванова Е.В., Бондаренко Т.А., Чайникова И.Н., Бухарин О.В.* Влияние метаболитов микросимбионтов кишечника человека на продукцию оксида азота перитонеальными макрофагами // *Российский иммунологический журнал*. 2017. № 2. С. 338–340.  
*Ivanova E.V., Bondarenko T.A., Chainikova I.N., Bukharin O.V.* The influence of metabolites of human intestinal microsymbiotics on the production of nitric oxide by peritoneal macrophages // *Russian Journal of Immunology*. 2017, no. 2, pp. 338–340. (In Russ.)
  38. *Бухарин О.В., Чайникова И.Н., Иванова Е.В. и др.* Иммунорегуляторный профиль микросимбионтов кишечного биотопа человека // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2018. № 4. С. 42–51.  
*Bukharin O.V., Chainikova I.N., Ivanova E.V. et al.* Immunoregulatory profile of microsymbiotics of the human intestinal biotope // *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2018, no. 4, pp. 42–51. (In Russ.)
  39. *Бухарин О.В., Иванова Е.В., Чайникова И.Н. и др.* Влияние кишечных микросимбионтов на продукцию цитокинов в системе *in vitro* // *Медицинская иммунология*. 2023. № 6. С. 1359–1376.  
*Bukharin O.V., Ivanova E.V., Chainikova I.N. et al.* The influence of intestinal microsymbiotics on the production of cytokines in the *in vitro* system // *Medical Immunology*. 2023, no. 6, pp. 1359–1376. (In Russ.)

## MICROBIAL REGULATION OF HUMAN COLON IMMUNE HOMEOSTASIS

O.V. Bukharin<sup>a,\*</sup>, E.V. Ivanova<sup>a,\*\*</sup>, I.N. Chainikova<sup>a,\*\*\*</sup>

<sup>a</sup>*Institute for Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russia*

<sup>\*</sup>*E-mail: ofrc@list.ru*

<sup>\*\*</sup>*E-mail: walerewna13@gmail.com*

<sup>\*\*\*</sup>*E-mail: inchainikova@yandex.ru*

The article presents a fresh look at the role of the intestinal microbiota in symbiosis with the human body. The study of the “microbe–host” system in the framework of infectious symbiology allowed us to establish that intestinal bacteria regulate and maintain the immune homeostasis of the large intestine with the help of their metabolites. Thus, it became possible to control the immune homeostasis of the large intestine through exposure to associations of microsymbiotics capable of altering the cytokine status and response of innate immunity. Multicomponent associations of microsymbiotics of the large intestine have been established, which under conditions of eubiosis maintain a balanced profile of pro- and anti-inflammatory cytokines. In dysbiosis, an increased number of associations of opportunistic pathogens leads to a shift in the balance towards pro-inflammatory cytokines and an increase in the level of antimicrobial proteins in the intestine. The multidirectional effects on cytokine production of extracellular metabolites of microsymbiotics isolated during eubiosis and dysbiosis can serve as the basis for the selection of strains with anti-inflammatory activity.

**Keywords:** intestinal microbiota, bacterial metabolites, cytokine profile, effectors of innate immunity, probiotic strains.