

ВІКОВІ ЗМІНИ МІКРОФЛОРИ ТА ІМУННОЇ СИСТЕМИ КИШЕЧНИКУ

Р. П. Масляно, Л. Я. Божик, П. Я. Пукало, М. С. Романович

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій
імені С. З. Гжицького

Важливість впливу мікроорганізмів на стан здоров'я людини і тварин не викликає сумнівів. В останні десятиліття накопичено велику кількість даних щодо взаємодії мікрофлори з елементами імунної системи, що знаходиться в кишечнику. Новітні технології сприяли якісно новому вивченню обоюдно впливу мікроорганізмів та організму господаря, особливо це стосується найбільших внутрішніх поверхонь макроорганізму. Протягом всього життя в кишечник потрапляють мікроорганізми і в нормі достатньо захисної функції слизової оболонки, щоб протистояти патогенним агентам і не заважати функціонуванню корисної нормальної мікрофлори. Загальновідомо, що з віком відбуваються зміни мікрофлори в кишечнику, але в роботі розглядаються ці зміни в контексті взаємовпливу мікро- та макроорганізмів. Метою цієї роботи є аналіз опублікованих даних, які свідчать про те, що зміни в мікробіоценозі характерні для патологічних станів і старіння та впливають на функціонування лімфоїдної тканини кишечнику й імунної системи в цілому. Вивчення елементів цього кола повинно розширити можливість лікування низки інфекційних, запальних і онкологічних захворювань.

Аналіз численної літератури показує, що вікові аспекти взаємодій мікроорганізмів з імунною системою макроорганізму, зокрема, з імунною системою кишечника, вивчені недостатньо [17, 34, 43]. Від досліджень в цьому напрямку залежить розкриття механізмів старіння, збільшення тривалості продуктивного довголіття та розробки шляхів підвищення якості продукції.

При вивченні складу кишкової мікрофлори було показано, що резидентна мікрофлора кишечника спільно з клітинами, що утворюють епітелій шлунково-кишкового тракту (ШКТ) складають комплексну систему. Мікробна екосистема нараховує більше $1 \cdot 10^{14}$ колонієутворюючих одиниць (КУО) бактерій, які належать до більше, ніж 400 видів [29].

Розподіл мікробів у шлунково-кишковому тракті нерівномірний. Найбільша їх кількість є в ротовій порожнині та товстому кишечнику. У шлунку та тонкому кишечнику міститься невелика кількість бактерій, біля 10^1 - 10^3 КУО/мл. Низька колонізація обсіменіння цих відділів зумовлена секрецією хлористоводневої кислоти, жовчі та панкреатичного соку, а також періодичною рухливою активністю. У 12-палій кишці в невеликій кількості виявляються ентерококи. В дистальному відділі кишечнику забруднення бактеріями зростає. Так, в 1 мл вмісту тонких і повздожньої кишок знаходиться 10^4 - 10^7 КУО, а в товстому кишечнику — 10^{11} - 10^{12} [27, 39]. По мірі віддалення від шлунка, в кишечнику з'являються анаеробні бактерії, і їх число зростає в товстих кишках, де у мікробному профілі вони займають 99 %. Нижні відділи кишечнику колонізовані переважно такими анаеробами, як *Bacteroides*, біфідобактеріями, фузобактеріями, пептострептококами [36].

Колонізація кишечнику мікроорганізмами відбувається відразу після народження. Першими в кишечнику локалізуються ентеробактерії та біфідобактерії. На думку авторів [38], ці бактерії можуть модулювати експресію генів у мікроорганізмі для створення оптимального середовища для себе та можуть пригнічувати ріст інших бактерій, які попадають в екосистему пізніше.

Різні види бактерій, які заселяють товстий кишечник, умовно можна розділити на три групи. Перша (основна) — облігатна група, представлена анаеробними мікробами (бактероїди, біфідобактерії), число їх досягає 98 %. Ці бактерії постійно знаходяться у кишечнику та беруть участь у проміжному обміні і неспецифічному захисті організму. Другу факультативну групу складають аеробні бактерії (кишкова паличка, стрептокок, лактобацили), які складають біля 1–4 %. Всі ці види бактерій є представниками кишкової мікрофлори здорових тварин і людини. Слід відмітити, що кишкова паличка та стрептококи — умовно патогенні мікроорганізми, які при зниженні імунного захисту мікроорганізму набувають властивостей патогенних. Третю групу представляють мікроорганізми, які спорадично зустрічаються в кишечнику (стафілококи, клостридії, протей, дріжджоподібні гриби), питома вага яких у нормі складає 0,01–0,001 %.

Мікрофлора кишечника відіграє важливу роль у нормальному функціонуванні ШКТ людини і тварини. Так, в процесі життєдіяльності нормальної мікрофлори в кишечнику утворюються органічні кислоти, які знижують рН середовища вмісту товстих кишок до 5,3–5,8, що сприяє пригніченню гнилісної мікрофлори та створює умови для ферментативного розщеплення білків, жирів і вуглеводів [5, 44]. Ферментація вуглеводів служить основним джерелом енергії для росту бактерій, крім цього, мікрофлора в кишечнику посилює всмоктування нутрієнтів і сприяє додатковому надходженню енергії в організм господаря [37]. Кінцеві продукти обміну білків сприяють перистальтиці та створюють, в свою чергу, оптимальні умови для існування мікрофлори в товстих кишках, підтримують його іонний гомеостаз [2]. Деякі представники нормальної мікрофлори здатні синтезувати білки, засвоюючи аміак, який знаходиться у просвіті кишечника [33]. З іншого боку, в результаті бактеріальної ферментації білка утворюються такі токсичні продукти, як індол, феноли.

Резидентні мікроорганізми беруть участь в обміні жовчних кислот і утворенні в товстих кишках стеркобіліну, копростерину, дезоксихолієвої кислот [6, 8].

Важливою функцією мікробів кишечника є підтримка вітамінного балансу в організмі. Так, наприклад, *E. coli* бере участь у синтезі 9 різних вітамінів: В₁, В₁₂, нікотинової та пантотенової кислот, піридоксину, біотину, фолієвої кислоти, В₂ і К [7, 16, 39]. Створене бактеріями кисле середовище в кишечнику сприяє всмоктуванню кальцію та заліза [19, 39].

Відомо, що нормальна мікрофлора має виражену детоксикуючу дію [3]. Так, мікроби-коменсали здатні метаболізувати канцерогени, що поступають в організм із поживою [9, 12], а також акумулювати різновидні токсини і їх похідні, включаючи феноли та отрути тваринного і рослинного походження [1, 18, 28].

За даними сучасних досліджень, нормальна мікрофлора спільно з продукцією слини та шлункового соку, а також з перистальтикою кишечника, є складовою частиною факторів неспецифічного захисту макроорганізму, внаслідок здатності протистояти колонізації слизових оболонок кишечника патогенними агентами [23, 37, 41]. Такий бар'єрний ефект реалізується через конкуренцію нормальної мікрофлори з патогенною з метою зайняття екологічної ніші [27]. В основі такого антагонізму лежать продукти обміну *E. coli*, зокрема, перекису водню та специфічних речовин — коліцинів [10, 11]. Крім цього, резидентна мікрофлора індукуює синтез Ig А секреторного типу в слизовій оболонці кишечника, який пригнічує адгезію патогенних мікробів до слизової і запобігає адсорбції антигенів, які знаходяться у вмісті кишечника [39].

Відома також трофічна функція мікрофлори. Так, регенерація епітелію слизової оболонки кишечника, його фізіологічна активність і енергозбереження в значній мірі визначається дією мікрофлори [2, 25]. Енергозбереження епітеліоцитів базується на утилізації в рамках циклу Кребса низькомолекулярних метаболітів, що утворилися в результаті ферментативного розщеплення мікроорганізмами кишечника фрагментів зв'язку, глікокаліксу і продуктів екзогенного походження, внаслідок чого епітеліоцити стають енергетично незалежними від ендогенних метаболітів крові [14].

Трофічна функція також зв'язана з впливом мікрофлори на виділення біологічно активних гостроінтестинальних пептидів, які причетні до регуляції роботи ендокринного апарату та епітеліальних структур ШКТ [36], і впливом на імунну систему макроорганізму [27]. Зокрема, імунорегулюючі властивості кишкової флори проявляються у здатності дозрівання лімфоїдної тканини, асоційованої з кишечником (GALT-системи) [8, 38].

Особливої уваги заслуговують дані про роль мікрофлори кишечника на формування імунної системи макроорганізму. Однією із головних функцій кишечника є участь у створенні лінії захисту від агресивних дій факторів оточуючого середовища. Цю важливу роль шлунково-кишковий тракт виконує завдяки тісній взаємодії з мікрофлорою, яка його заселяє, слизової оболонки та імунної системи кишечника. Від збалансованого стану цих трьох складових залежить гомеостаз організму [27].

У досліджах на тваринах було показано, що імунна система кишечника автономна від імунної системи організму завдяки продукції різних імуноглобулінів і зв'язаних з ними захисних антитіл, а також унікальному процесу ініціалізації імунної відповіді та незалежної субпопуляції лімфоцитів. Кишкова флора взаємодіє з імунною системою макроорганізму за багатьма напрямками, серед яких слід виділяти: розвиток лімфоїдної тканини кишечника [14], формування толерантності до антигенів, які надходять з поживою [46], формування імунітету слизових оболонок [39], модифікацію імунологічних особливостей інтактного несенсибілізованого організму [12].

Так, ще в 80-х роках минулого століття було показано, що у кролів розвиток лімфоїдних фолікулів апендиксу зупиняється при перев'язці відростка відразу після народження, запобігаючи його мікробній колонізації. Одночасно у тварин визначали зменшення числа лімфоцитів у стерильному апендиксі, недостатність природних антитіл, а також відсутність імунної відповіді на імунізацію окремими антигенами. Окремі автори [35, 42] вважають, що лише деякі комбінації бактерій здатні сприяти розвитку лімфоїдної тканини кишечника.

В іншому експерименті було показано, що у новонароджених мишенят збільшення числа антиген-неспецифічних В-лімфоцитів у пейєрових бляшках до рівня дорослих тварин відбувається з певною затримкою. Так, дослідники [24] вважають, що це було зв'язано з припиненням згодовування материнського молока, що призводило до змін мікрофлори кишечника, зниження пасивного колострального імунітету і стимуляції природних імунних клітин мікрофлорою, колонізуючою кишечник.

Було також відмічено, що бактерії-коменсали модулюють Т-клітинну диференціацію та цитокіновий профіль Т-гелперів [45]. Характерно, що активація резидентними бактеріями Т- і В-клітин відбувається без нейтрофільної інфільтрації слизової та класичної запальної реакції, властивих патогенним мікробам [36].

Важливу роль у дозріванні імунної системи відіграють пробіотики, що конкурують з іншими бактеріями за займання екологічної ніші [28]. Дефіцит біфідобактерій у ранньому віці може позначитись на чутливості організму до захворювань [9, 27]. Антимікробна та імуномодулююча активність пробіотиків зумовлена створенням низького рН, продукцією органічних кислот, гідроген-пероксиду, бактеріоцинів та етанолу, стимуляцією синтезу секреторного IgA [10, 20].

Відомо, що імунна система в нормі забезпечує в організмі як толерантність до власної флори, так і реактивність при попаданні в організм патогенної флори. Поверхня слизової оболонки ШКТ має площу 200–300 м² і постійно контактує з зовнішнім середовищем [36]. Вважається, що бактерії-коменсали не причиняють шкоди організму господаря до тих пір, поки залишаються у просвіті кишечника. Якщо вони проникають у слизову оболонку кишечника, то викликають виражену імунну відповідь. На попередження інвазій цих мікробів спрямовані механізми природного імунітету.

Першими сенсорами небезпеки з боку вмісту кишечника виступають ентероцити, які при виникненні інфекційного вогнища продукують цито- і хемокіни, які запускають реакції імунітету та спрямовують імунні клітини в інфіковану ділянку. Потім включаються М-клітини, які лежать над лімфоїдними фолікулами і переносять антигени із просвіта кишечника до дендритних клітин. Крім цього, самі дендритні клітини можуть виконувати імуносенсорну роль, розтягуючи свої відростки між ентероцитами [39].

У нормі, в слизовій оболонці кишечника виникає запальна реакція на дію резидентної мікрофлори [36]. Однією з причин толерантності імунної системи кишечника до бактерій-коменсалів є недостатність патоген-асоційованих молекулярних рецепторів-партнерів, які експресуються нормальною флорою.

З віком мікробна популяція кишечника зазнає змін. У новонароджених дітей і лабораторних тварин склад фекальної мікрофлори менш складний, ніж у дорослих [32]. З віком зменшується кількість біфідобактерій і зростає число ентеробактерій і клостридій [30, 31, 37]. Було також відмічено, що з віком зменшується кількість бактероїдів [22], які можуть порушувати метаболічний профіль мікрофлори [30].

Із віком зазнають змін також фактори імунітету. Так, при старінні організму послаблюються клітинні та гуморальні ланки імунного захисту, зокрема, цитотоксичність Т-клітин і фагоцитарна активність нейтрофілів і макрофагів [21]. На реакції специфічного імунітету впливають інволюція тимусу та лімфоїдної тканини [26], зменшення імунокомпетентних клітин і продукції цитокінів. Кількість В-клітин залишається незмінною, але активність гуморальної відповіді на антигени знижується [26, 34]. Внаслідок вікового зниження активності імунітету посилюється чутливість організму до гострих і хронічних інфекцій [15, 40].

ВИСНОВКИ

Таким чином, кишкова флора взаємодіє з імунною системою організму за багатьма напрямками, серед яких слід виділити: вплив на становлення імунної системи слизової кишечника, формування імунітету в слизових оболонках інших систем шляхом міграції В-лімфоцитів, які продукують IgA. Виконуючи метаболічну, трофічну та захисну функцію, мікрофлора бере участь у підтримці здоров'я людини і тварини. Імунна система в нормі забезпечує в організмі як толерантність до власної флори, так і високу реактивність при проникненні в організм патогенної флори.

AGE-RELATED MICROFLORA OF THE GUT AND IMMUNE SYSTEM

R. P. Maslianko, L. Ya. Bozhyk, P. Ya. Pukalo, M. S. Romanovych

Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnology named after S. Z. Gzytskyj

SUMMARY

The importance of influence of microorganisms on human and animals' health has been recognized for years. Vast amount of data has been collected regarding interaction of intestinal microflora and elements of gut immune system. Novel technologies are offering new insights into bi-directional host-flora exchange along mucosal surfaces, one of the largest interfaces of organism. Gut is constantly being colonized through our life, therefore, mucosal, immune responses; require capacity to resist pathogenic bacteria. Yet gut bacterial community has a collective metabolic activity equal to a virtual organ, and the interplay between food, host cells and microbes in indisperiable for shaping both innate and adaptive immunity. Age- related changes of gut microflora are well recognized, however, little is known about the feedback effect. We hypothesize that altered intestinal micro-flora influences mucosal immunity that in turn promotes changes on

organism level leading to further compositional and functional shifts in the micro-biota. The purpose of this review is to analyze current literature of the impact of such feedback. Understanding this vicious circle will ultimately lead us to better managing of number of infections, inflammatory and neo-plastic disease processes.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОФЛОРЫ И ИММУННОЙ СИСТЕМЫ КИШЕЧНИКА

Р. П. Масляноко, Л. Я. Божик, П. Я. Пукало, М. С. Романович

Львовский национальный университет ветеринарной медицины и биотехнологий
имени С. З. Гжицкого

А Н Н О Т А Ц И Я

Важность влияния микроорганизмов на здоровье человека и животных не вызывает сомнений. В последние десятилетия накоплено большое количество данных о взаимодействии микрофлоры с элементами иммунной системы, находящейся в кишечнике. Новейшие технологии способствовали качественно новому изучению взаимного влияния микроорганизмов и организма хозяина, особенно это касается крупнейших внутренних поверхностей макроорганизма. На протяжении всей жизни в кишечник попадают микроорганизмы, и в норме достаточно защитной функции слизистой оболочки, чтобы противостоять патогенным агентам и не мешать функционированию полезной нормальной микрофлоры. Общеизвестно, что с возрастом происходят изменения микрофлоры в кишечнике, но в работе рассматриваются эти изменения в контексте взаимовлияния микро- и макроорганизмов. Целью этой работы является анализ опубликованных данных, которые свидетельствуют о том, что изменения в микробиоценозе характерны для патологических состояний и старения, а также влияют на функционирование лимфоидной ткани кишечника и иммунной системы в целом. Изучение элементов этого круга должно расширить возможности лечения ряда инфекционных, воспалительных и онкологических заболеваний.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Анохина Г. А.* Современные аспекты микрoэкологического дисбаланса, профилактика и лечение / Г. А. Анохина, С. В. Скопиченко // Журн. практ. лікаря — 2001 — № 3. — С. 28–33.
2. *Бабин В. Н.* Молекулярные аспекты симбиоза в системе хозяин-микрофлора / В. Н. Бабин, О. Н. Минушкин, А. В. Дубин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колипроктол. — 1998. — № 6. — С. 76–82.
3. *Белоусов Ю.* Гастродуоденальная патология и биоценоз кишечника у детей / Ю. Белоусов // Суч. гастроентерол. — 2007. — № 3. — С. 57–59.
4. *Воробьева Л. И.* Биоантимутагенное действие культуральной жидкости *Streptococcus faecalis* против мутагенеза индуцированного 2-нитрофлуороном у *Salmonella typhimurium* ТФ 1538 ТФ 98 / Л. И. Воробьева, Т. А. Чердынуева // Микробиология, 1996. — № 1. — С. 79–83.
5. *Дегтярева Н. И.* Обоснование применения лактулозы при хроническом гепатите, циррозе печени и дисбактериозе кишечника / Н. И. Дегтярева, С. В. Скопиченко, И. Н. Скрипник // Зб. наук. праць КМАПО ім. П.Л. Щупика. — К, 2000 — В. 9. — С. 68–72.
6. *Дегтярьова Н. І.* Взаємозв'язок порушення кишкового мікробіоценозу і захворювань дуодено-панкреато-бінарної зони та принципи патогенетичного лікування / Н. І. Дегтярьова, Г. В. Осьодло, І. М. Скрипник // Гастроентерологія: Міжвід. зб. — Дніпропетровськ. — 2000. — В. 31. — С. 73–80.

7. Кунаева И. Б. Макроэкологические и иммунные нарушения у детей / И. Б. Кунаева, К. С. Ладодо // М.: Медицина. — 1991. — 240 с.
8. Маслянюк Р. П. Мікробіоз кишечника та імунітет у тварин / Р. П. Маслянюк, Л. Я. Божик, М. С. Романович // Наук. вісник ЛНУВМтаБТ — 2011 — Т. 13 (50), № 4. — С. 131–140.
9. Маслянюк Р. П. Роль умовно-патогенної мікрофлори в інфекційній патології кишечника / Р. П. Маслянюк, Л. Я. Божик // Наук. вісник ЛНУВМтаБТ — 2011. — Т. 13 (50), № 4. — С. 185–191.
10. Маслянюк Р. П. Показники імунітету тварин проти гострих кишечник захворювань / Р. П. Маслянюк, Б. М. Куртяк, Р. Б. Флюнт // Наук. вісник ЛНУВМтаБТ. — 2012. — Т. 14(53), № 3 — С. 155–160.
11. Маслянюк Р. П. Імунні фактори захисту організму телят проти кишкових інфекцій / Р. П. Маслянюк, Д. М. Левківський // Наук. вісник ЛНУВМтаБТ. — 2012. — Т. 14(53), № 3. — С. 231–237.
12. Плейфер Д. Ж. Наглядная иммунология / Дж. Плейфер // Пер. с англ. — М.: ГЭОТАР «Медицина». — 1991. — 95 с.
13. Санникова Т. Е. Старение системы иммунитета и динамика смертности, анализ роли антигенной нагрузки / Т. Е. Санникова, Г. И. Марчук, А. А. Романюха // Успехи геронтологии. — 2003. — № 12. — С. 91–98.
14. Ситник І. О. Мікробіологія, вірусологія, імунологія / І. О. Ситник // Тернопіль: «Укр. мед. книга». — 1998 — С. 192.
15. Харченко И. В. Роль кишечной микрофлоры в развитии хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта / И. В. Харченко, В. В. Черненко // Журн. практ. врача. — 2005. — № 4. — С. 20–27.
16. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание / Б.А. Шендеров // М. — 1998. — 288 с.
17. Шендеров Б. А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека / Б. А. Шендеров // Росс. журн. гастроэнтерол, гепатол. и колопрокт. — 1998. — № 1. — С. 61–65.
18. Adolfs's'on O. Yogurt and gut function / O. Adolfs's'on, S. N. Meydani, R. M. Russel // Amer. J. Clin. Nutr. — 2004. — V. 80. — P. 240–256.
19. Aw D. Immuno-senescence emerging challenges for an ageing population / D. Aw, A. B. Silva, B. B. Palmer // Immunology. — 2007. — V. 120. — P. 439–443.
20. Bartosch S. Characterization of bacterial communities in feces from healthy elderly volunteers and hospitalized elderly patients by using real-time PCR and effects of antibiotic treatment on the fecal microbiota / S. Bartosch, A. Fite // Appl. and Environ. Microbiol. — 2004. — V. 137. — P. 3575–3581.
21. Bajzer M. Obesity and gut flora / M. Bajzer, R.Y. Seeley // Nature. — 2006. — V. 444. — P. 1009–1010.
22. Cebra Y. Y. Influences of microbiota on international immune system development / Y.Y. Cebra // Amer. J. Clin. Nutr. — 1999. — V. 69. — P. 1046S–1051S.
23. Frankel W. L. Mediation of the trophic effects of short-chain fatty acids on the rat jejunum and colon / W.L. Frankel, W. Zrang, A. Singh et al. // Gastroenterology. — 1994. — V. 106. — P. 375–380.
24. Graver A. L. Immuno-senescence of ageing / A. L. Graver, I. I. Hudson // J. Pathol. — 2007. — V. 211. — P. 144–152.
25. Guarner F. Enteric flora in health and disease / Digestion, 2006.— V.73.—P. 5–12.
26. Haddad P. S. Natural health products modulation of immune function and prevention of chronic diseases / P. S. Haddad, G. Azar // Evidence based Complem. and Med.— 2005.— V. 2. — P. 513–520.

27. *Hao W. L.* Microflora of the gastrointestinal tract: a review / W.L. Hao, Y.K. Lee // *Methods Mol. Biol.* — 2004. — V. 268. — P. 491-492.
28. *Hopkins M. Y.* Changes' in predominant bacterial population in human faeces with age and with clostridium difficile infection / M. Y. Hopkins // *J. Med. Microbiol.* — 2002. — V. 51. — P. 454.
29. *Hopkins M. Y.* Age and disease related changes in bacterial populations assessed by cell culture 16S rRNA abundance and community cellular fatty acid profiles / M. Y. Hopkins // *Gut.* — 2001. — V. 48. — P. 198–205.
30. *Hopkins M. Y.* Variation in human intestinal microbiota with age / M.Y. Hopkins / R. Sharp // *Dig. Liver Dis.* — 2002. — V. 34. — P. 512–518.
31. *Hudkes R.* Protein degradation in the large intestine relevance to colorectal cancer / R. Hugnes, E. A. Magec // *Curr. Issues Intest. Microbiol.* — 2000. — V. 1. — P. 51–58.
32. *Kawanishi H.* Recent progress in senescence associated gut mucosal immunity / H. Kawanishi // *Dig Dis.* — 1993. — V. 11. — P. 157–172.
33. *Leadbetter E. A.* Chromatin-IgG complexes activate B-cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptor / E. A. Leadbetter, I. R. Rifkin // *Nature.* — 2002. — V. 416. — P. 603–607.
34. *Lievin-Le Moel V.* The front line of enteric host defense against an welcome intrusion of harmful microorganisms: mucins, antimicrobial peptides and microbiota / V. Lievin-Le Moel, A. L. Selvin // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2006. — V. 19. — P. 315–337.
35. *Mueller S.* Difference in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country / S. Mueller, K. Sounier // *Appl. and Environ. Microbiol.* — 2006. — V. 72. — P. 1027–1033.
36. *O'Hara A. M.* Gut microbiota: mining for therapeutic potential / A. M. O'Hara, F. Shanahan // *Clin.Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — V. 5. — P. 274–284.
37. *O'Hara A. M.* The gut flora as a forgotten organ / A. M. O'Hara // *EMBO. Rep.* — 2006. — V. 7. — P. 688-693.
38. *Pourghesyan B.* The CMV- Specific CD 4+ T-cell response expands with age and markedly alters the CD4+cell repertoire / B. Pourghesyan, M. Khan, D. Best // *J. Virol.* — 2007. — V. 81. — P. 7159–7163.
39. *Res'ta-Lennert S.* live probiotic protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive E. coli (EIEC) / S. Res'ta-Lennert, K. E. Barret // *But.* — 2003. — V. 52. — P. 43–53.
40. *Rhee K. I.* Role of commensal bacteria in development of gut-associate lymphoid tissues and pre-immune antibody repertoire / K. I. Rhee, A. Driks // *J. Immunol.* — 2004. — V. 172. — P. 1118–1124.
41. *Schmucker D. L.* International Immuno-senescence in rats / D. L. Schmucker // *Exp. Gerontol.* — 2002. — V. 37. — P. 197–203.
42. *Serra Y.* International gas dynamics and tolerance in human / Y. Serra, Z. F. Aspizo // *Gastroenterology.* — 1998. — V. 115. — P. 542–550.
43. *Shanahan F.* The host microbe within the gut / F. Shanahan // *Best. fract. Res. Gastroenterology.* — 2002. — V. 16. — P. 915–930.
44. *Sudo N.* The requirement of intestinal bacterial flora / N. Sudo, S. Sawamura // *J. Immunol.* — 1997. — V. 159. — P. 1739–1745.
45. *Taskalova-Hodenova H.* Interaction of mucosal microbiota with the innate immune system / H. Taskalova-Hodenova, Y. Mestecky // *Scand.J.Immunol.* — 2005.—V. 62.— P.106–113.
46. *Winkler P.* Supplement: effects of probiotics and prebiotics: molecular and cellular basis of micro-flora-host interactions / P. Winkler, D. Ghadimi // *J. Nutr.*, 2007.— V.137.— P.7565–7725.
47. *Woodmansey E. Y.* Comparison of compositions and metabolic activities of fecal microbiotics in young adult and in antibiotic-treated and non-antibiotic-treated elderly subject's / E. Y. Woodmansey // *App. and Environ Microbiol.* — 2004. — V. 70. — P. 6113–6123.