

## СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРОБИОТИКА «ПРОВАГ»

Козлов В.А.<sup>1</sup>, Борисов А.Г.<sup>2</sup>, Савченко А.А.<sup>2,3</sup>, Кондаков А.Е.<sup>2</sup>,  
Кудрявцев И.В.<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

<sup>3</sup> ФГАУ ВО «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск, Россия

<sup>4</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup> ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Лактобактерии широко применяются в клинической практике как пробиотики, биологически активные добавки и пробиотические продукты функционального питания. Некоторые пробиотики можно рассматривать как бактериальные вакцины, на действие которых формируется иммунный ответ с выработкой специфических антител. Целью исследования явилось изучение состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета у женщин при использовании пробиотических штаммов лактобактерий. В исследование включена 31 здоровая женщина в возрасте 25-45 лет. В качестве источника комплекса пробиотических лактобактерий использовался препарат «Проваг» (RU 77.99.11.003.E.003746.02.11 от 11.02.2011, в 1 капсуле содержится  $10^9$  *Lactobacillus gasseri* 57C, *Lactobacillus fermentum* 57A и *Lactobacillus plantarum* 57B). Препарат применялся в течение 30 суток из расчета 1 капсула в день. Исследование состояния иммунной системы проводилось дважды: перед началом приема препарата и через 30 дней. Исследование популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов крови проводили методом проточной цитометрии при использовании прямой иммунофлуоресценции. Концентрацию иммуноглобулинов класса А, М, G в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного метода. Для определения специфических антител использовали реакцию пассивной гемагглютинации с эритроцитарным диагностикумом. В качестве источника антигена использовали комплекс пробиотических лактобактерий *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus fermentum* и *Lactobacillus plantarum* соответствующие препарату «Проваг». Установлено, что через 30 суток приема пробиотического препарата «Проваг» у здоровых женщин в периферической крови повышается количество Т- и В-лимфоцитов. Увеличение содержания Т-клеток осуществляется за счет фракции Т-хелперов. Повышение в уровнях Т-хелперов и В-лимфоцитов приводит к стимуляции гуморального звена иммунной системы, что реализуется в увеличении концентрации IgA и IgG в сыворотке крови. С помощью реакции пассивной гемагглютинации установлено, что у 90,0% здоровых женщин через 30 суток приема препарата «Проваг» в крови повышается содержание специфических IgA.

**Ключевые слова:** иммунитет, Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты, В-лимфоциты, иммуноглобулины, пробиотик «Проваг»

### Адрес для переписки:

Кудрявцев Игорь Владимирович  
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»  
197376, Россия, Санкт-Петербург,  
ул. Академика Павлова, 12.  
Тел.: 8 (812) 234-68-68.  
Факс: 8 (812) 234-94-89.  
E-mail: igorek1981@yandex.ru

### Address for correspondence:

Kudryavtsev Igor V.  
Institute of Experimental Medicine  
197376, Russian Federation, St. Petersburg,  
Acad. Pavlov str., 12.  
Phone: 7 (812) 234-68-68.  
Fax: 7 (812) 234-94-89.  
E-mail: igorek1981@yandex.ru

### Образец цитирования:

В.А. Козлов, А.Г. Борисов, А.А. Савченко, А.Е. Кондаков, И.В. Кудрявцев «Состояние иммунной системы у женщин при использовании пробиотика «Проваг» // Медицинская иммунология, 2020, Т. 22, № 4. С. 785-790. doi: 10.15789/1563-0625-SOT-1572  
© Козлов В.А. и соавт., 2020

### For citation:

V.A. Kozlov, A.G. Borisov, A.A. Savchenko, A.E. Kondakov, I.V. Kudryavtsev "State of the immune system in women using the "Provag" probiotic", Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya, 2020, Vol. 22, no. 4, pp. 785-790. doi: 10.15789/1563-0625-SOT-1572  
DOI: 10.15789/1563-0625-SOT-1572

## STATE OF THE IMMUNE SYSTEM IN WOMEN USING THE “PROVAG” PROBIOTIC

Kozlov V.A.<sup>a</sup>, Borisov A.G.<sup>b</sup>, Savchenko A.A.<sup>b, c</sup>, Kondakov A.E.<sup>b</sup>, Kudryavtsev I.V.<sup>d, e</sup>

<sup>a</sup> Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>b</sup> Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

<sup>c</sup> Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation

<sup>d</sup> Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>e</sup> First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** Lactobacilli are widely used in clinical practice as probiotics, biologically active additives and probiotic products for functional nutrition. Some probiotics can be considered as bacterial vaccines due to induction of immune response, accompanied by production of specific antibodies. The aim of the present study was to evaluate the state of cellular and humoral immunity in women by using probiotic strains of lactobacilli. The study included 31 healthy women aged 25-45 years. As a source of probiotic lactobacterial complex, we used the “Provag” preparation (RU 77.99.11.003.E.003746.02.11 of 11.02.2011, 1 capsule contains  $10^9$  *Lactobacillus gasseri* 57C, *Lactobacillus fermentum* 57A и *Lactobacillus plantarum* 57B). The drug was used for 30 days, at a rate of one capsule per day. The immune system was examined twice: before administering the drug and after 30 days of treatment. The study of blood lymphocyte populations and subpopulations was performed by flow cytometry using direct immunofluorescence technique. The concentration of IgA, IgM, IgG in blood serum was determined using enzyme immunoassay. To determine specific antibodies, we used passive hemagglutination reaction with erythrocyte diagnosticum. The complex of probiotic lactobacilli *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus fermentum* and *Lactobacillus plantarum* corresponding to the “Provag” preparation was used as a source of antigen. It has been revealed that the number of T and B lymphocytes in peripheral blood increased after 30 days of treatment with the probiotic preparation “Provag” in healthy women. Elevated contents of T cells was due to the T helper cell fraction. Increased levels of T helpers and B lymphocytes were associated with stimulation of humoral immunity, as evidenced by increasing concentration of IgA and IgG in blood serum. By means of passive hemagglutination reaction, we have found that 90% of healthy women showed increased concentrations of specific IgA in blood after 30 days of treatment with “Provag” preparation.

**Keywords:** immunity, T helpers, cytotoxic T lymphocytes, B lymphocytes, immunoglobulins, probiotic “Provag”

### Введение

Мукозальный иммунитет и микрофлору слизистых влагалища можно рассматривать как единую структурно-функциональную систему организма, защищающую слизистые от патогенных микроорганизмов [2, 3]. Из более 50 видов микроорганизмов, извлеченных из вагинального тракта, наиболее распространенными являются лактобактерии, играющие ключевую роль в поддержании здоровья и профилактики инфекций. Лактобактерии за счет способности образовывать молочную кислоту, перекись водорода, лизоцим и другие вещества угнетают развитие патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [5, 13].

Лактобактерии широко применяются в клинической практике как пробиотики, биологически активные добавки, так и как пробиотические продукты функционального питания. Доказана их клиническая эффективность [10, 12, 14]. Однако механизм действия применения пробиотиков остается до настоящего времени непонятен

и не может быть объяснен только механическим замещением микрофлоры.

Между тем действие некоторых пробиотиков можно рассматривать как иммунизацию, формирующую иммунный ответ с выработкой специфических антител, прежде всего секреторных IgA. Секреторный IgA – основной иммуноглобулин секретов слизистых оболочек, представляет собой димерную форму со связанными за счет секреторного компонента Fc-фрагментами. За счет этого взаимодействие IgA с системой комплемента и клетками иммунной системы выражено слабо. Микрофлора стимулирует продукцию секреторного IgA, который помогает поддерживать пространственную сегрегацию микрофлоры без ущерба для метаболической активности микробов. То есть IgA является своеобразной защитой нормальной микрофлоры, в том числе и лактобактерий, от иммунной системы организма хозяина [9, 11]. Имеются отдельные экспериментальные исследования, показывающие влияние на иммунитет пробиотиков на основе лактобакте-

рий. Так, в работе Wen K. и соавт. (2011) показано, что при введении штаммов *Lactobacillus acidophilus* гнотобиотическим свиньям изменяется фенотипический репертуар  $\gamma\delta$ T-лимфоцитов [15]. В исследовании Kandasamy S. и соавт. (2014) установлено, что у пробиотико-колонизированных, вакцинированных *Lactobacillus rhamnosus* свиней повышается активность В-лимфоцитов и уровень секреторного IgA на слизистой кишечника [6]. При этом отсутствуют исследования изменений иммунной системы у людей при воздействии пробиотических штаммов лактобактерий, в том числе при терапии, направленной на нормализацию микрофлоры влагалища.

**Целью исследования** явилось изучение состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета у женщин при использовании пробиотических штаммов лактобактерий.

## Материалы и методы

В исследование включена 31 здоровая женщина в возрасте 25–45 лет. В качестве источника комплекса пробиотических лактобактерий использовался препарат «Проваг» (RU 77.99.11.003.E.003746.02.11 от 11.02.2011, в 1 капсуле содержится  $10^9$  *Lactobacillus gasseri* 57C, *Lactobacillus fermentum* 57A и *Lactobacillus plantarum* 57B). Препарат применялся в течение 30 суток из расчета 1 капсула в день. Исследование состояния иммунной системы проводилось дважды: перед началом приема препарата и через 30 дней.

Исследование популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов крови проводили методом проточной цитометрии при использовании прямой иммунофлуоресценции с применением моноклональных антител (Beckman Coulter, США), меченных FITC (fluorescein isothiocyanate), PE (phycoerythrin), ECD (phycoerythrin-TexasRed-X) и PC5 (phycoerythrin-cyanin 5) в следующих панелях: CD45-FITC/CD4-PE/CD8-ECD/CD3-PC5 и CD45-FITC/CD56-PE/CD19-ECD/CD3-PC5. Распределение антител по каналам флуоресценции проводили в соответствии с принципами формирования панелей для многоцветных цитофлуориметрических исследований [4]. Пробоподготовку осуществляли по стандартной методике [8]. Лизис эритроцитов проводили по безотмывочной технологии с использованием реагента VersLyse (Beckman Coulter, США). Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США) центра коллективного пользования КНЦ СО РАН [7]. В каждой пробе анализировали не менее 50 000 лимфоцитов.

Концентрацию иммуноглобулинов класса А, М, G в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного метода (АО «Вектор-Бест», Россия).

Для определения специфических антител использовали реакцию пассивной (непрямой) гемагглютинации (РПГА) с эритроцитарным диагностикумом, приготовленным согласно технологии, предложенной Анненковым В.В. и соавт. (2003) [1]. В качестве источника антигена использовали комплекс пробиотических лактобактерий *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus fermentum* и *Lactobacillus plantarum*, соответствующих препарату «Проваг». Для постановки РПГА использовали набор микротитратора Такачи. Реакцию проводили в U-образных планшетах, титруя от 1:2 до 1:128. За титр сыворотки принимали последнее разведение сыворотки, в котором имеется положительная реакция. В процессе анализа проводился контроль диагностикума на отсутствие спонтанной агглютинации и контроль активности.

Все исследования были выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 года, а также «Правилами надлежащей клинической практики», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 1 апреля 2016 года № 200н.

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей ( $Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$ ). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007).

## Результаты и обсуждение

При исследовании клеточного звена иммунной системы обнаружено, что у женщин через 30 дней приема препарата «Проваг» в периферической крови повышается процентное количество  $CD3^+$  и  $CD19^+$  лимфоцитов (табл. 1). Повышение относительного содержания  $CD3^+$  лимфоцитов сопровождается увеличением их абсолютного уровня (табл. 2). Кроме того, через 30 дней приема препарата «Проваг» у женщин повышается относительное и абсолютное содержание  $CD3^+CD4^+$  клеток, что приводит к увеличению коэффициента  $CD4^+/CD8^+$ .

Со стороны гуморального звена иммунной системы через 30 дней приема препарата «Проваг» наблюдается увеличение концентрации IgA и IgG в сыворотке крови (табл. 3). С помощью РПГА нами исследованы титры антител к *Lactobacillus* в сыворотке крови у женщин до начала и через 30 дней приема препарата «Проваг». Обнаружено, что у 30,0% (9 чел.) титр антител к лактобактериям через 30 дней приема препарата «Проваг» повышается в 3 раза, у 36,7% (11 чел.) – в 2 раза, у 23,3% (7 чел.) – в 1,5 раза. У 10,0%

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ДИНАМИКЕ ПРИМЕНЕНИЯ «ПРОВАГ», Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

TABLE 1. INDICATORS OF THE CELLULAR IMMUNITY IN THE DYNAMICS OF THE USE OF "PROVAG", Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

Показатели Parameters	Исходные Initial	30-й день 30 <sup>th</sup> day	p
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л Leukocytes, × 10 <sup>9</sup> /l	6,25 (4,75-7,50)	6,70 (5,85-7,95)	
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	39,0 (33,0-45,2)	39,5 (34,1-42,0)	
Лимфоциты, × 10 <sup>9</sup> /л Lymphocytes, × 10 <sup>9</sup> /l	2,19 (1,63-3,12)	2,52 (1,84-3,01)	
CD3 <sup>+</sup> , %	67,0 (62,1-73,2)	75,4 (69,4-84,6)	< 0,001
CD16/56 <sup>+</sup> , %	18,1 (15,0-23,9)	15,5 (12,4-19,9)	
CD19 <sup>+</sup> , %	14,0 (11,0-18,1)	16,7 (14,4-22,3)	< 0,01

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ Т-КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ДИНАМИКЕ ПРИМЕНЕНИЯ «ПРОВАГ», Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

TABLE 2. INDICATORS OF THE T CELL IMMUNITY IN THE DYNAMICS OF THE USE OF "PROVAG", Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

Показатели Parameters	Исходные Initial	30-й день 30 <sup>th</sup> day	p
CD3 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /л CD3 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /l	1,48 (1,16-1,93)	1,72 (1,42-2,24)	< 0,05
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	39,1 (33,0-44,1)	46,0 (40,5-47,8)	< 0,01
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /л CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /l	0,88 (0,70-1,27)	1,08 (0,78-1,40)	< 0,05
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	28,1 (22,3-31,8)	28,8 (24,4-31,8)	
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /л CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /l	0,57 (0,45-0,77)	0,70 (0,52-0,84)	
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,35 (1,12-1,58)	1,60 (1,31-1,96)	< 0,05

(3 чел.) женщин не выявляется изменений титра антител к *Lactobacillus* в сыворотке крови.

Анализ изменений в фенотипическом составе лимфоцитов периферической крови у женщин через 30 дней приема препарата «Проваг» позволяет отметить следующее. Через 30 суток профилактического приема препарата «Проваг» у здоровых женщин повышается содержание Т- и В-лимфоцитов в периферической крови. При этом увеличение количества Т-лимфоцитов осуществляется за счет субпопуляции Т-хелперов. При исследовании состояния гуморального звена иммунной системы обнаружено, что у женщин через 30 дней приема препарата «Проваг» повышается концентрация IgA и IgG в сыворотке крови. На этом фоне у большинства женщин (90% — 28 чел.) возрастает титр антител к *Lactobacillus*. В целом реакция со стороны иммунной системы у здоровых женщин через 30 суток приема препарата «Проваг» характеризуется изменениями в показателях и клеточного, и гуморального

звеньев иммунитета. Повышение количества *Lactobacillus* в кишечнике приводит к повышению количества Т-хелперов и В-лимфоцитов в периферической крови. Развитие подобной реакции со стороны клеточного иммунитета является классической при введении пробиотика и приводит к стимуляции гуморального иммунитета.

Таким образом, через 30 суток приема пробиотического препарата «Проваг» у здоровых женщин в периферической крови повышается количество Т- и В-лимфоцитов. Увеличение содержания Т-клеток осуществляется за счет субпопуляции Т-хелперов. Повышение в уровнях Т-хелперов и В-лимфоцитов приводит к стимуляции гуморального звена иммунной системы, что реализуется в увеличении концентрации IgA и IgG в сыворотке крови. С помощью реакции пассивной гемагглютинации установлено, что у 90,0% здоровых женщин через 30 суток приема препарата «Проваг» в крови повышается содержание специфических IgA.

ТАБЛИЦА 3. КОНЦЕНТРАЦИЯ ОСНОВНЫХ КЛАССОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В ДИНАМИКЕ ПРИМЕНЕНИЯ «ПРОВАГ»,  
Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )

TABLE 3. CONCENTRATION OF THE MAIN IMMUNOGLOBULIN CLASSES IN THE DYNAMICS OF OF THE USE OF "PROVAG",  
Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )

Показатели Parameters	Исходные Initial	30-й день 30 <sup>th</sup> day	p
IgA, g/l	1,73 (1,17-3,80)	2,50 (2,20-3,00)	< 0,01
IgM, g/l	0,92 (0,31-2,00)	1,10 (0,85-3,00)	
IgG, g/l	10,30 (7,30-15,00)	15,25 (14,35-18,40)	< 0,01

Все это свидетельствует о том, что высокие дозы естественных штаммов лактобактерий вызывают активацию адаптивного иммунитета, проявляющуюся в стимулировании функциональной активности В-лимфоцитов, вырабатывающих специфические IgA, что способствует повышению концентрации секреторного специфического IgA на слизистых и создает преимущественные условия для колонизации слизистой лактобактериями. Гипотетически данный механизм представляется следующим образом. Как известно, в распознавании антигенов бактерий в ЖКТ ключевая роль отводится Т-хелперам 3 типа (регуляторные Т-лимфоциты). Они сдерживают активацию эффекторных иммунных клеток, но при последующем повышении пула специфических В-клеток. На это указывают данные увеличения числа CD4<sup>+</sup> лимфоцитов и повышения

числа В-клеток после применения «Провага». Реакция на «пробиотиковую иммунизацию» развивается как классический вторичный иммунный ответ с образованием антител к лактобактериям, так как в препарате «Проваг» используются натуральные штаммы лактобактерий в высокой дозе. При этом за счет выработки антител, относящихся к секреторному IgA, осуществляется защита лактобактерий от воздействия компонентов иммунной системы (нейтрофилы, макрофаги, комплемент и пр.) с успешной их колонизацией на слизистой влагалища. Препарат «Проваг» с высоким содержанием лактобактерий может успешно использоваться для естественного восстановления микрофлоры влагалища и кишечника за счет физиологического механизма действия по типу «пробиотической иммунизации».

## Список литературы / References

1. Анненков В.В., Лещук С.И., Круглова В.А., Мазяр Н.Л., Попкова С.М., Шмелева Е.А. Способ приготовления эритроцитарного антигенного диагностикума. Патент РФ № 2202801. Оpubл. 20.04.2003. Бюл. № 11. 6 с. [Annenkov V.V., Leshchuk S.I., Kruglova V.A., Mazyar N.L., Popkova S.M., Shmeleva E.A. Method of preparation of erythrocyte antigenic diagnosticum. Russian Patent No. 2202801, Print 20.04.2003, Bulletin No. 11, 6 p.]
2. Борисов А.Г., Савченко А.А., Тихонова Е.П., Сергеева И.В., Каспаров Э.В., Кудрявцев И.В., Арутюнян С.С. Состояние иммунной системы при использовании пробиотических лактобактерий в комплексной терапии папилломавирусной инфекции // Казанский медицинский журнал, 2017. Т. 98, № 1. С. 20-26. [Borisov A.G., Savchenko A.A., Tikhonova E.P., Sergeeva I.V., Kasparov E.V., Kudryavtsev I.V., Arutyunyan S.S. The state of immune system during the use of probiotic lactobacilli in complex treatment of papillomavirus infection. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*, 2017, Vol. 98, no. 1, pp. 20-26. (In Russ.)]
3. Караулов А.В., Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Воропаева Е.А., Афанасьев М.С., Несвижский Ю.В., Алешкин А.В., Метельская В.А., Гречишниква О.Г., Байракова А.Л., Егорова Е.А., Урбан Ю.Н., Евсегнеева И.В. Микрофлора, колонизационная резистентность слизистых и мукозальный иммунитет // Иммунология, 2015. Т. 36, № 5. С. 290-295. [Karaulov A.V., Afanasyev S.S., Aleshkin V.A., Voropaeva E.A., Afanasyev M.S., Nesvizhsky Yu.V., Aleshkin A.V., Metelskaya V.A., Grechishnikova O.G., Bayrakova A.L., Egorova E.A., Urban Yu.N., Evsegneeveva I.V. Microflora, colonization resistance of the mucous and mucosal immunity. *Immunologiya = Immunology*, 2015, Vol. 36, no. 5, pp. 290-295. (In Russ.)]
4. Кудрявцев И.В., Субботовская А.И. Опыт измерения параметров иммунного статуса с использованием шести-цветного цитофлуориметрического анализа // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 1. С. 19-26. [Kudryavtsev I.V., Subbotovskaya A.I. Application of six-color flow cytometric analysis for immune profile monitoring. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 1, pp. 19-26. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-1-19-26.
5. Новокшонов А.А., Соколова Н.В. Физиологические функции лактобактерий в организме и эффективность их применения в составе пробиотиков в педиатрической практике // Эффективная фармакотерапия, 2012. № 53. С. 52-57. [Novokshonov A.A., Sokolova N.V. Physiological functions of lactobacilli in the body and the effectiveness of their use in the composition of probiotics in pediatric practice. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2012, no. 53, pp. 52-57. (In Russ.)]

6. Kandasamy S., Chattha K.S., Vlasova A.N., Rajashekara G., Saif L.J. Lactobacilli and Bifidobacteria enhance mucosal B cell responses and differentially modulate systemic antibody responses to an oral human rotavirus vaccine in a neonatal gnotobiotic pig disease model. *Gut Microbes*, 2014, Vol. 5, no. 5, pp. 639-651.
7. Luider J., Cyfra M., Johnson P., Auer I. Impact of the new Beckman Coulter Cytomics FC 500 5-color flow cytometer on a regional flow cytometry clinical laboratory service. *Lab. Hematol.*, 2004, Vol. 10, pp. 102-108.
8. Maecker H., McCoy P., Nussenblatt R. Standardizing immunophenotyping for the human immunology project. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, Vol. 12, pp. 191-200.
9. Mathias A., Pais B., Favre L., Benyacoub J., Corthésy B. Role of secretory IgA in the mucosal sensing of commensal bacteria. *Gut Microbes*, 2014, Vol. 5, no. 6, pp. 688-695.
10. Segal J.P., Oke S., Hold G.L., Clark S.K., Faiz O.D., Hart A.L. Systematic review: ileoanal pouch microbiota in health and disease. *Aliment Pharmacol. Ther.*, 2018, Vol. 47, no. 4, pp. 466-477.
11. Suzuki T., Aina A., Hasegawa H. Functional and structural characteristics of secretory IgA antibodies elicited by mucosal vaccines against influenza virus. *Vaccine*, 2017, Vol. 35, no. 39, pp. 5297-5302.
12. Tan Y., Leonhard M., Moser D., Ma S., Schneider-Stickler B. Inhibitory effect of probiotic lactobacilli supernatants on single and mixed non-albicans *Candida* species biofilm. *Arch. Oral Biol.*, 2018, Vol. 85, pp. 40-45.
13. Taverniti V., Guglielmetti S. Health-promoting properties of *Lactobacillus helveticus*. *Front. Microbiol.*, 2012, Vol. 3, pp. 392.
14. van Pijkeren J.P., Barrangou R. Genome editing of food-grade lactobacilli to develop therapeutic probiotics. *Microbiol. Spectr.*, 2017, Vol. 5, no. 5.
15. Wen K., Li G., Zhang W., Azevedo M.S., Saif L.J., Liu F., Bui T., Yousef A., Yuan L. Development of  $\gamma\delta$  T cell subset responses in gnotobiotic pigs infected with human rotaviruses and colonized with probiotic lactobacilli. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2011, Vol. 141, no. 3-4, pp. 267-275.

**Авторы:**

**Козлов В.А.** — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Борисов А.Г.** — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

**Савченко А.А.** — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; профессор кафедры медицинской биологии ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск, Россия

**Кондаков А.Е.** — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

**Кудрявцев И.В.** — к.б.н., старший научный сотрудник отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; доцент кафедры иммунологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Authors:**

**Kozlov V.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Research Director, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Borisov A.G.**, PhD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Savchenko A.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Medical Biology, Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Kondakov A.E.**, PhD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Kudryavtsev I.V.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine; Associate Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 10.09.2019  
Отправлена на доработку 10.11.2019  
Принята к печати 10.01.2020

Received 10.09.2019  
Revision received 10.11.2019  
Accepted 10.01.2020