

Сучасні уявлення про вплив лактобактерій на імунну систему організму людини

Впервые обобщены литературные данные о механизмах воздействия молочнокислых лактобактерий на иммунную систему. Авторы делают вывод, что действие молочнокислых лактобактерий многофакторный процесс. Так, сразу же после попадания в желудочно-кишечный тракт живые микроорганизмы или биологически активные вещества, которые продуцируются ими, могут активировать специфические и неспецифические факторы системы защиты макроорганизма. Приводятся данные экспериментальных и клинических исследований об адъювантном действии лактобактерий. Детально анализируются механизмы антиканцерогенного действия лактобацилл и компонентов их клеточной стенки. Рассматриваются перспективы использования лактобактерий как пробиотиков в медицине. Потенциальная многофакторность действия лактобактерий на иммунную систему человека имеет положительное значение, так как ни один из описанных механизмов не вызывал отрицательных эффектов. Это открывает широкие возможности для разработки схем использования пробиотиков из лактобактерий в медицине, создания на их основе антиканцерогенных препаратов, а также комбинирования с оральными вакцинами с целью повышения эффективности вакцинации.

Організм людини та його мікробна флора складають комплексну екосистему, їх тісна взаємодія є прикладом реципрокної адаптації. Бактерії кишкового тракту відіграють важливу роль у розвитку імунної системи. Нормальна кишкова флора забезпечує стійкість до колонізації екзогенними патогенними мікроорганізмами. Але механізми впливу індигенної мікрофлори на імунну систему залишаються на даний час ще мало вивченими.

Значення нормальної мікрофлори величезне для формування та розвитку імунітету. Фактори місцевого імунітету підлягають остаточному морфофункціональному розвитку лише внаслідок взаємодії макроорганізму з нормальною мікрофлорою. Остання необхідна для нормального розвитку імуноглобулінсекретуючих клітин у тонкому кишечнику [47]. Введення мікроорганізмів — представників нормальної мікрофлори (біфідо- та лактобактерій) інтактним мишам призводило до збільшення вмісту імуноглобулінсекретуючих клітин в *lamina propria* тонкого кишечника [1 — 3]. Стимулююча дія мікрофлори на імунну систему підтверджується також тим, що у інтактних тварин спо-

стерігався низький вміст γ -глобулінів, мало IgG, IgA, IgM. У них виявлено гіпоплазію лімфовузлів, зменшення кількості в них імуноглобулінпродукуючих клітин і фолікулів з активними центрами розмноження.

Молочнокислі бактерії, що знаходяться у шлунково-кишковому тракті в нормі, можуть ефективно використовуватись як носії для антигенів та діяти як ад'юванти гуморальної імунної відповіді [12, 42]. Більше, ніж чотириохкратне підвищення титру сироваткових антитіл проти *S.typhi* та рівня загального сироваткового IgA спостерігалось у добровільно обстежених, які протягом 3 тиж одержували молоко, ферментоване *Lactobacillus acidophilus*, та атенуйовані *Salmonella typhi* Ty21a, порівняно з контрольною групою, яка одержувала лише *S.typhi* [26].

Ймовірно, саме ад'ювантною дією пояснюється ефективність використання лактобактерій разом з живою ротавірусною вакциною [19]. Для вакцинації дітей 2 — 5-місячного віку використовувалася жива оральна ротавірусна вакцина (DxRRVreassortant) паралельно з введенням *Lactobacillus casei* штам GG. У дітей, що одержували *L.casei*, спостерігалася посилена відповідь на вакцинацію, тобто підвищення кількості клітин, секретуючих специфічний IgM проти ротавірусу, на 8-му добу після вакцинації. У дітей, що одержували лактобактерії, сероконверсія IgM проти ротавірусу спостерігалась у 96 % порівняно з плацебо — 85 % відповідно. Сероконверсія IgA проти ротавірусу спостерігалась у 93 % дітей порівняно з плацебо — 74 % відповідно.

Обов'язковою передумовою для корисної дії лактобактерій на організм людини є їх здатність виживати в шлунковому вмісті та колонізувати кишечник [16]. Існує кореляція між інтенсивністю імунної відповіді та здатністю антигену прикріплюватися до епітеліальних клітин [48]. Спроможність лактобацил тимчасово колонізувати кишечник може бути вирішальною для їх імунопотенційної активності [5]. Це припущення підтверджується тим, що тільки живі, а не інактивовані, лактобактерії стимулюють антигенспецифічну місцеву та системну імунну відповідь, опосередковану антитілами. Ад'ювантна функція мікроорганізмів проявляється підвищенням абсорбції антигену з відповідно більш значною антигенною стимуляцією [34]. Наприклад, було встановлено, що холерний токсин підвищує проникність кишечника для декстрану одночасно зі значною імуностимулюючою дією [27]. Місце транспорту антигену значно впливає на природу імунної відповіді. Захват антигену пейєровими бляшками є важливим моментом у виникненні секреторної імунної відповіді та зниженні системної [10, 29]. Існують також дані про те, що прикріплення секреторного IgA до антигену може полегшувати його захват пейєровими бляшками, посилюючи чи підтримуючи внаслідок цього місцеву імунну відповідь після того, як вона була індукована [49].

Зв'язок між силою антигенспецифічної імунної відповіді та стабілізацією слизового бар'єру кишечника підтверджують дослідження [18]. Абсорбція була різною в досліджуваних групах. Спостерігалось

зниження абсорбції інтактної пероксидази хрому та посиленням транспорту макромолекул через пейерові бляшки після введення лактобацил з коров'ячим молоком. Одночасно значно посилювалась імунна відповідь, про що свідчило підвищення кількості клітин, що секретують антитіла до β -лактоглобуліну. У щурів, які одержували коров'яче молоко без лактобацил, антигенспецифічна імунна відповідь була незначною одночасно з посиленою кишечною проникністю.

Ад'ювантні властивості лактобацил та той факт, що вони є нормальними представниками кишечної флори людини, роблять їх дуже придатними для використання у вигляді оральних вакцин. Лактобактерії також можуть здійснювати Т-клітинну допомогу для гаптенів, що ковалентно приєднуються до їх поверхні. Важливим є не тільки значна відповідь, опосередкована антитілами, але й те, що системна пам'ять на антиген може бути індукованою кон'югатами лактобацили — антиген. Однак механізми імуномодуючої дії індигенних мікроорганізмів нині практично не вивчені.

Ще одним фактором, який бере участь у стимуляції імунної системи, є активація ефекторних клітин у специфічному та неспецифічному захисті організму [32 — 34]. Показано [34], що годування мишей молоком, ферментованим *L.casei* та *L.acidophilus* упродовж 8 діб призводило до активації лімфоцитів і фагоцитів, що проявлялося в посиленні фагоцитозу *in vivo* та *in vitro*, посиленням бляшкоутворення та збільшенням титрів антитіл до еритроцитів барана. Активація імунної системи починалася на 3-тю добу, сягала максимуму на 5-ту добу та поступово знижувалася до 8-ї доби годування. Ці дані збігаються з результатами [41], що показали посилення фагоцитозу *E.coli in vitro* після 3-х тижнів прийняття молока, ферментованого *Lactobacillus acidophilus*, здоровими людьми. Посилення фагоцитозу спостерігалось протягом 6 тиж після прийому ферментованого молока одночасно з колонізацією кишечника молочнокислими бактеріями. Змін у субпопуляційному складі лімфоцитів не відбувалося.

Молочнокислі бактерії, взаємодіючи з перитонеальними імунокомпетентними клітинами, можуть індукувати секрецію α/β інтерферону [22,35]. Так, після одноразового інтраперитонеального введення *Lactobacillus bulgaricus* мишам у дозі $5 \cdot 10$ мікротіл спостерігалось посилення продукції α -, β -інтерферону [35]. Антивірусна активність сягала максимуму через 6 год і не визначалася вже через 24 год після введення мікроорганізмів. Хоч активність інтерферону у сироватці швидко падала, але його стимулюючий ефект міг продовжуватися значний час, про що свідчила наявність активності 2 — 5 А синтетази в перитонеальних клітинах через 48 год після введення лактобацил. У мишей, що одержували лактобактерії, в сироватці визначався також фактор некрозу пухлин (TNF), у той час, коли в контрольній групі визначити його не вдалося. Введення мишам *Streptococcus thermophilus* не мало стимулюючої дії. Посилення продукції α -, β -інтерферону у відповідь на введення лактобактерій свідчить про важливу участь у відповіді макрофагальних клітин

(більше ніж 80 % макрофагів знаходяться саме в черевній порожнині). Ці дані підтверджуються стимулюючою дією *Lactobacillus acidophilus* на продукцію α -, β -інтерферону в культурі перитонеальних макрофагів [22]. Однак відсутність γ -інтерферону в сироватці не виключає можливість локальної його продукції лімфоцитами [13].

Крім того, було показано, що не лише живі мікроорганізми можуть стимулювати імунітет. Деякі штами лактобацил виділяють низькомолекулярні пептиди, що здатні посилювати імунну відповідь незалежно від присутності лактобацил [34]. Дослідженнями Sorokina та співавт. [43] було показано, що препарат клітинної стінки, лізозимний лізат *Lactobacillus bulgaricus* — "деодан" стимулює фагоцитарну та ферментативну активність мишачих перитонеальних макрофагів. Активною діючою ланкою його є глікопептид з молекулярною масою 10 000 Да, що містить аміноцукри, амінокислоти, глюкозу, галактозу, гліцерофосфат-тейхові кислоти та мурамідпептиди [8,20]. Оральне введення деодану мишам у дозі 150 мкг/кг на добу спричинювало морфологічні зміни, збільшення міграційної здатності та фагоцитарної активності перитонеальних макрофагів [36]. Концентрація ІЛ-1 у супернатанті культури перитонеальних макрофагів у мишей, які одержували деодан, була підвищена незначно. Але *in vitro* інкубація моноцитів крові людини з деоданом призводила до індукції мембранного та цитоплазматичного ІЛ-1 та TNF- α . Тобто деодан індукував мононуклеарні клітини до синтезу ІЛ-1 та TNF- α в мембранозв'язаних та внутріклітинних формах. Це узгоджується з припущенням, що ІЛ-1 і TNF- α переважно внутрішньоклітинні [45]. Показано, що на відміну від TNF, що секретується, мембраноасоційовані форми TNF можуть відігравати важливу роль у знищенні клітин шляхом прямого контакту клітина — мішень [14,24].

Оральне введення мишам деодану також призводило до зниження їх смертності від інфекцій, що були експериментально викликані *Klebsiella pneumonia* та *Listeria monocytogenes*. Клітинами, які беруть участь у захисті організму від позаклітинної інфекції, є нейтрофіли. Відомо, що TNF може активувати функції гранулоцитів [23]. Згідно з недавніми дослідженнями, нейтрофіли експресують рецептори високої афінності до TNF- α , що здатний активувати ці клітини та посилювати "респіраторний вибух", викликаний екзогенними субстанціями, такими, як бактеріальні продукти [46]. Отже, підвищення стійкості мишей, яким вводився деодан, до клебсієллезної інфекції частково свідчить про активуючий вплив TNF, індукованого введенням препарату, на нейтрофіли. Резистентність організму до внутріклітинних інфекцій в основному забезпечується макрофагами, що потребує взаємодії їх з різними цитокінами і особливо з аутокрінною дією TNF- α . Підвищення стійкості мишей, що одержували деодан, до лістеріозної інфекції є додатковим свідченням про активацію макрофагів під впливом деодану.

Ці дані узгоджуються з результатами Sato та співавт. [39, 40], які показали, що внутрішньовенне введення препарату клітинної стінки та окремо пептидоглікану протягом 7 чи 13 діб до зараження лістеріями

підвищувало резистентність мишей до лістеріозної інфекції. Спостерігалася стимуляція функції макрофагів. Препарат клітинної стінки *L.casei* також посилював *in vitro* лістеріцидну активність перитонеальних макрофагів. Відомо, що впродовж перших 6 год розвитку лістеріозної інфекції мікроорганізми знищуються в основному макрофагами, що фіксовані в печінці, а з 6 до 48 год після інфікування "нові" макрофаги, які мігрували до місця інфекції (печінки), відіграють основну роль у запобіганні подальшого розмноження мікроорганізмів [31, 40]. У цьому експерименті в групі мишей, що одержували препарат клітинної стінки лактобактерій упродовж 13 діб до зараження лістеріями, зруйнування лістерій у печінці протягом перших 6 год після інфікування було посиленим, і розмноження мікроорганізмів з 6 до 48 год було пригніченим. Тобто підвищення резистентності мікроорганізмів до лістеріозної інфекції після 13-добового введення препарату клітинної стінки *L.casei* може бути опосередковано активацією макрофагів, фіксованих у печінці, і макрофагів, які вільно мігрують з кровотоку в місце розвитку інфекції. Імуностимулююча дія препаратів лактобактерій, що описана вище, може бути пов'язана з компонентом їх клітинної стінки — мурамилпептидом, імуномодулюючі властивості якого добре вивчені. Відомо, що введення мурамилпептиду здатне викликати активацію макрофагів, а також стимулювати систему секреторного імунітету. Мурамилпептиди нормальної мікрофлори можуть бути природними стимуляторами імунної системи макроорганізму [2, 8, 20].

Виявлено антиканцерогенну дію лактобактерій. Так, препарат "Deodan" мав протипухлинну дію в експерименті на мишах з трансплантованою пухлиною (саркомою 180, твердою саркомою Ерліха, меланомою, меланосаркомою В-16, плазмцитомою, аденокарциномою) [9] і використовувався для протипухлинної терапії у людей [33]. Припускається, що цей препарат має подвійну дію: пряму некротизуючу на злоякісні пухлини та непряму стимулюючу — на імунні механізми, зокрема, пов'язані з активацією моноцитарно-макрофагальної ланки та індукцією синтезу цитокінів. Докази існування пухлино-некротизуючої дії препарату, незалежної від клітинноопосередкованих механізмів, були одержані в дослідженнях з тимектомованими мишами. Показано, що імплантована Саркома 180, а також імплантовані злоякісні пухлини людини некротизувалися під дією препарату незалежно від того, що ці миші не мали Т-клітинноопосередкованої імунної відповіді. Протипухлинний ефект був одержаний і в експериментах на спленектомованих тваринах і мишах, яким упродовж значного часу вводилися високі дози кортизону.

Ці дані узгоджуються з результатами досліджень *in vitro*, які показали, що *L.casei* та їх пептидоглікан стимулюють нормальні клітини і пригнічують активність пухлинних клітин [15]. Додавання лактобактерій та їх пептидоглікану до пухлинних ліній (*Ehrlich ascites*, YAC-1, *mammary carcinoma*, K562, KB) у різних дозах впродовж різного часу призводило до зниження життєздатності пухлинних клітин на 25 —

30 %. Про цитотоксичну активність свідчило вивільнення ^{51}Cr , активність сукцинатдегідрогенази та АТФ, морфологічне пошкодження пухлинних клітин. За допомогою імуноферментного аналізу показано високий рівень зв'язування пептидоглікану з клітинними мембранами пухлинних клітин (*Ehrlich ascites*, YAC-1). Протипухлинну дію лактобактерій підтверджують також дослідження Kato та співавт., які вивчали вплив перорального введення живих *L.casei* (YIT 9018) на ріст пухлини і мітогенну відповідь спленоцитів у мишей — носіїв пухлини [21]. Експериментальну модель первинної та вторинної пухлини створювали інтрадермальним введенням пухлинної лінії Colon 26. У контрольній групі спостерігався активний ріст вторинної пухлини, а в групі мишей, які одержували перорально лактобактерії в дозі 100 чи 200 мкг/кг упродовж 7 дів, ріст пухлини був значно пригнічений. Первинна пухлиноспецифічна відповідь була зниженою. Тобто живі *L.casei* можуть пригнічувати розвиток вторинної пухлини. У мишей з вторинною пухлиною лімфопроліферативна відповідь спленоцитів на Т-клітинні мітогени (конканавалін А та фітогемаглютинін) і цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-2) була нижчою, ніж у здорових тварин. Це пригнічення мітогенної відповіді за умов розвитку пухлини припинялося введенням живих лактобактерій. Таким чином, введення живих *L.casei* потенціювало системну імунну відповідь, що змінювало функції Т-клітин у мишей — носіїв пухлини.

Але механізми антиканцерогенної дії лактобактерій пов'язані не лише з стимуляцією клітинних механізмів захисту та прямою цитотоксичною дією. Доведено, що для розвитку раку велике значення мають харчові канцерогени. Наприклад, в смаженому м'ясі та рибі міститься велика кількість гетероциклічних амінів, яким властива канцерогенна дія [44, 50]. У деяких працях описано антимутагенну дію молочно-кислих бактерій відносно до гетероциклічних амінів *in vitro* [28, 51], виявлено пригнічуючий вплив *L.casei* на генотоксичну дію бусульфану у тварин [37]. Крім того, тривале оральне введення *L.casei* запобігало рецидивам раку сечового міхура у людей [6]. Нещодавно було показано, що вміст мутагенних факторів в екскретах людини, зумовлений вживанням смаженої яловичини, може бути знижений при додаванні в їжу молока, ферментованого *L.acidophilus* [25]. У пацієнтів на рак товстого кишечника, що одержували це молоко, спостерігалось зниження вмісту розчинних жовчних кислот і бактеріальних ензимів у фекаліях — двох факторів ризику розвитку раку. Молоко, ферментоване звичайними *Lactococcus*, цієї дії не мало. Цільне молоко та молоко, ферментоване штамми біфідобактерій, мали більш значну антимутагенну активність, ніж біфідобактерії, казеїн, Ca^{2+} , які вводили ізолювано [4]. Ці дослідження свідчать про те, що *L.acidophilus* чи компоненти, які утворюються в процесі ферментації молока, можливо, мають антиканцерогенні властивості.

Оральне введення *L.casei* (не молока) призводить до зниження концентрації мутагенних факторів у сечі [17]. Існує декілька механізмів, які можуть брати в цьому участь: пряме прикріплення

L.casei до гетероциклічних амінів може відбуватися в кишковому тракті, запобігаючи в наступному абсорбції мутагенів через кишкову стінку; мутагенні фактори їжі можуть руйнуватися в кишковому тракті внаслідок метаболічної дії кишкових бактерій або під впливом мікрофлори, збагаченої на лактобактерії, що спричиняє зниження експозиції мутагенних факторів. Показано важливість якісного складу кишкової мікрофлори в захисті організму людини від канцерогенних факторів, які поступають зі смаженим м'ясом [17].

Однак результати досліджень суперечливі. У деяких дослідженнях цільне молоко мало більший пригнічуючий вплив, ніж молоко, ферментоване біфідо- та лактобактеріями, відносно до непрямих мутагенів їжі [11]. Bartram та співавт. [7], досліджуючи вплив йогурту, збагаченого іншими представниками нормальної мікрофлори кишечника (*Bifidumbacteria longum*) упродовж 3 тиж, не виявили змін орально-анального транзиту хімусу, рН фекалій, концентрацій жирних кислот, жовчних кислот, нейтральних стеролів у фекаліях.

Дані, котрі наведені вище, дозволяють розглядати лактобактерії як пробіотики. Термін "пробіотик" був визначений як "живий мікробний харчовий додаток, що благотворно впливає на макроорганізм, поліпшуючи його мікробний баланс" [16]. Слід підкреслити, що в публікаціях стосовно вивчення впливу лактобацил на експериментальних тварин в клініці відсутні дані про несприятливі реакції внаслідок їх застосування [38]. Важливим є подальше розкриття механізмів цього благотворного впливу. Наступні дослідження можливості використання лактобактерій в клінічній практиці можуть розвиватися в декількох напрямках: при розробці живих оральних вакцин, використовуючи ад'ювантні властивості бактеріальних клітин, як самостійний лікувальний препарат чи харчовий додаток при порушенні формування нормальної мікрофлори кишечника, створення на основі лактобактерій, компонентів їх клітинної стінки чи їх метаболітів препаратів, які мають імуномодуючу, антиканцерогенну, антимуtagenну дії.

O.P.Kostyuk, L.I.Chernishova, A.P.Voloha

IMMUNOMODULATING PROPERTIES OF LACTOBACILLUS MICROORGANISMS — REPRESENTATIVES OF NORMAL INTESTINAL MICROFLORA

The review summarizes experimental and clinical data about the influence of Lactobacillus on the immune system. A conclusion is made that the effect of Lactobacillus is a multifactor process. After entering the intestinal tract live microorganisms or biologically active substances produced by them may activate specific and nonspecific systems of microorganism protection. Experimental and clinical data about the action of Lactobacillus as adjuvants to the humoral immune response are presented. The mechanisms of anticancerogenic action of Lactobacillus and their cell wall components are analyzed in detail. The prospects for the use of Lactobacillus as probiotics in medicine are considered. The conclusion about positive value of the multifactor action of these

microorganisms on the human immune system is made, since no negative effects are evoked by the discussed mechanisms of specific effect of *Lactobacillus*. This opens wide possibilities for the development of application schemes of probiotics from *Lactobacillus* for the stimulation of several functions of the immune system, creation a new forms of antitumor drugs and combination of them with oral vaccines for improving their immunogenicity.

Kiev Medical Academy of Postgraduate Education,
Department of Children Infectious Diseases, Kiev.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мальцева Н.Н., Шкарупета М.М., Пинегин Б.В., Коршунов В.М. Иммуномодулирующее действие микробов — представителей нормальной микрофлоры кишечника // Антибиотики и химиотерапия.— 1992.— 37, №12.— С.41—43.
2. Сменянов В.В., Мальцева Н.Н., Bossart W. и др. Влияние *Lactobacillus* "Solco" на иммунологические показатели totally деконтаминированных мышей в условиях общей гнотобиологической изоляции // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.— 1992.— №11—12.— С.12—15.
3. Шкарупета М.М., Мальцева Н.Н., Коршунов В.М. и др. Изучение иммуномодулирующего действия нормальной микрофлоры кишечника // Иммунология.— 1989.— №2.— С.26—29.
4. Abdelali H., Cassand P., Soussotte V. et al. Antimutagenicity of components of dairy products // Mutation Res.— 1995.— 331, N1.— P.133—141.
5. Aizpurua H.J., Russell-Jones G.J. Oral vaccination. Identification of classes of proteins that provoke an immune response upon oral feeding // J.Exp.Med.— 1988.— 167.— P.440—451.
6. Aso Y., Akazan H. Prophylactic effect of a *Lactobacillus casei* preparation of the recurrence of superficial bladder cancer // Urol.Int.— 1992.— 49.— P.125—129.
7. Bartram H.P., Scheppach W., Gerlach S. et al. Does yogurt enriched with *Bifidobacterium longum* affect colonic microbiology and fecal metabolites in health subjects? // Amer. J. Clinical Nutrition.— 1994.— 59, N2.— P.428—432.
8. Bogdanov I.G., Dalev P.G., Gurevich A.I. et al. Antitumor glycopeptides from *Lactobacillus bulgaricus* cell wall // FEBS Lett.— 1975.— 57.— P.259—261.
9. Bogdanov I. Observations on the therapeutic effect of the anti-cancer preparation from *Lactobacillus bulgaricus* "LB51" tested on 100 oncologic patients. — 1982.— Sofia Press.— P.127.
10. Brandtzaeg P., Halstensen T.S., Kett K. et al. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes // Gastroenterology.— 1989.— 97.— P.1562—1584.
11. Cassand P., Abdelali H., Bouley C. et al. Inhibitory effect of dairy products on the mutagenicities of chemicals and dietary mutagens // J. Dairy Res.— 1994.— 61, N4.— P.545—552.
12. Claassen E., Posno M., Boersma W.J.A. New and safe "oral" live vaccines based on *Lactobacillus* // In: 7-th Int.Congress of Mucosal Immunology.— 1992.— Prague, P.43.
13. De Simone C., Salvadori B., Negri R. et al. The adjuvant effect of yogurt on production of gamma-interferon by ConA-stimulated human peripheral blood lymphocytes // Nutr.Rep.Int.— 1986.— 33.— P.419—433.
14. Decker T., Lohmann-Matthes M., Gifford G.E. Cell-associated tumor necrosis factor (TNF) as a killing mechanism of activated cytotoxic macrophages // J.Immunol.— 1987.— 138.— P.957—962.
15. Fichera G.A., Giese G. Non-immunologically-mediated cytotoxicity of *Lactobacillus casei* and its derivative peptidoglycan against tumor cell lines // Cancer Lett.— 1994.— 85, N1.— P.93—103.
16. Fuller R. Probiotics in human medicine // Gut.— 1991.— 32.— P.439—442.
17. Hayatsu H., Hayatsu T. Suppressing effect of *Lactobacillus casei* administration on the urinary mutagenicity arising from ingestion of fried ground beef in the human // Cancer Lett.— 1993.— 73.— P.173—179.
18. Isolauri E., Majamaa H., Arvola T. et al. *Lactobacillus casei* strain GG reverses increased intestinal permeability induced by cow milk in suckling rats // Gastroenterology.— 1993.— 105.— P.1643—1650.
19. Isolauri E., Joensuu J., Suomalainen H. et al. Improved immunogenicity of oral D_xRRV reassortant rotavirus vaccine by *Lactobacillus casei* GG // Vaccine.— 1995.— 13, N3.— P.310—312.
20. Ivanov V.T., Andronova T.M., Bezrukov M.V. et al. Structure design and synthesis of immunoactive peptides // Pure appl. Chem.— 1987.— 59.— P.317—324.

21. Kato I., Endo K., Yokokura T. Effects of oral administration of *Lactobacillus casei* on antitumor responses induced by tumor resection in mice // *Int. J. Immunopharmacol.*— 1994.— 16, N1.— P.29—36.
22. Kitazawa H., Matsumura K., Itoh T., Yamaouchi T. Interferon induction in murine peritoneal macrophage by stimulation with *Lactobacillus acidophilus* // *Microbiol. and Immunol.*— 1992.— 36, N3.— P.311—315.
23. Klebanoff S.J., Vadas M.A., Harlan J.M. et al. Stimulation of neutrophils by tumor necrosis factor // *J.Immunol.*— 1986.— 136.— P.4220—4225.
24. Kriegler M., Perez C., DeFay A. A novel form of TNF/cachectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein: ramifications for the complex physiology of TNF // *Cell.*— 1988.— 53.— P.45—50.
25. Lidbeck A., Overvik E., Rafter J. et al. Effect of *Lactobacillus acidophilus* supplements on mutagen excretion in feces and urine in humans // *Microbial Ecol. Health Dis.*— 1992.— 5.— P.59—67.
26. Link-Amster H., Rochat F., Saudan KY. et al. Modulation of a specific humoral immune response and changes in intestinal flora mediated through fermented milk intake // *FEMS Immunol. and Med. Microbiol.*— 1994.— 10, N1.— P.55— 63.
27. Lycke N., Karlsson U., Sjolander A., Magnusson KE. The adjuvant action of cholera toxin is associated with an increased intestinal permeability for luminal antigens // *Scand.J.Immunol.*— 1991.— 33.— P.691—698.
28. Morotomi M., Mutai M. In vitro binding of potent mutagenic pyrolyzates to intestinal bacteria // *J.Natl.Cancer Inst.*— 1986.— 77.— P.195—201.
29. Mowat AM. The regulation of immune responses to dietary protein antigens // *Immunol.Today.*— 1987.— 8.— P.93—98.
30. Nathan C., Yoshida R. Cytokines: interferon-gamma. — In: *Inflammation: basic principles and clinical correlates* // New York: Raven.— 1988.— P.229—251.
31. Newborg M.F., North R.J. On the mechanism of T cell- independent anti- *Listeria* resistance in nude mice // *J.Immunol.*— 1980.— 124.— P.571—576.
32. Perdigon G., Alvarez S., de Macias ME. et al. The oral administration of lactic acid bacteria increases the mucosal intestinal immunity in response to enteropathogens // *J.Food Protec.*— 1990.— 53.— P.404— 410.
33. Perdigon G., de Macais ME., Alvarez S. et al. Effect of perorally administered lactobacilli on macrophage activation in mice // *Infect. Immunol.*— 1986.— 53.— P.404—410.
34. Perdigon G., de Macais ME., Alvarez S. et al. Systemic augmentation of the immune response in mice by feeding fermented milks with *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus* // *Immunology.*— 1988.— 63.— P.17—23.
35. Pereyra BS., Falcoff R., Falcoff E., Lemonnier D. Interferon induction by *Lactobacillus bulgaricus* and *Streptococcus thermophilus* in mice // *Eur.Cytokine Net.*— 1991.— 2, N4.— P.299—303.
36. Popova P., Guencheva G., Davidkova G. et al. Stimulating effect of Deodan (an oral preparation from *Lactobacillus bulgaricus* "LB51") on monocytes/macrophages and host resistance to experimental infectious // *Int.J.Immunopharmac.*— 1993.— 15, N1.— P.25—37.
37. Renner H.W., Munzner R. The possible role of probiotics as dietary antimutagens // *Mutat.Res.*— 1991.— 262.— P.239— 245.
38. Salminen S., Tanaka R. Annual review on cultured milks and probiotics // *Nutrition Newsletter.*— 1995.— N4.— P.47— 50.
39. Sato K., Saito H., Tomioka H., Yokokura T. Enhancement of host resistance against *Listeria* infection by *Lactobacillus casei*: efficacy of cell wall preparation of *Lactobacillus casei* // *Microbiol. Immunol.*— 1988.— 32, N12.— P.1189—1200.
40. Sato K., Saito H., Tomioka H. Enhancement of host resistance against *Listeria* infection by *Lactobacillus casei*: activation of liver macrophages by *Lactobacillus casei* // *Ibid.* — P.689—698.
41. Schiffrin EJ., Rochat F., Link-Amster H. et al. Immunomodulation of human blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria // *J. Dairy Sci.*— 1995.— 78, N3.— P.491—497.
42. Sekine K., Watanabe-Sekine E., Toida T. et al. Adjuvant activity of the cell wall of *Bifidobacteria infantis* for in vivo immune responses in mice // *Immunopharmacol. and Immunotoxicol.*— 1994.— 16, N4.— P.589—609.
43. Sorokina I.B., Hasman E.L., Gorkova N.P., Uchitel I.Y. Blastolysin activation of macrophages // *Biol.Med.*— 1980.— 4.— P.449—451.
44. Sugimura T. Carcinogenicity of mutagenic heterocyclic amines formed during the cooking process // *Mutat.Res.*— 1985.— 150.— P.33—41.
45. Taktak Y.S., Sekirk S., Bristow A.F. et al. Assay of pyrogens by Interleukin-6 release from monocytic cell lines // *J.Immunopharmac.*— 1991.— 43.— P.578—582.

46. Trautinger F., Hammerle A.F., Poeschl G., Micksche M. Respiratory burst capability of polymorphonuclear neutrophils and TNF- serum levels in relationship to the development of septic syndrome in critically ill patients // J.Leukocyte. Biol.— 1991.— 49.— P.449—454.
47. Van Der Heijden P., Bianchi A.T.J., Heidt P.J. et al. Background spontaneous immunoglobulin production in the murine small intestine before and after weaning // J.of Reprod.Immunol.— 1989.— 15.— P.217—227.
48. Van Der Heijden P., Bianchi A.T.J., Dol M. et al. Manipulation of intestinal immune responses against ovalbumin by cholera toxin and its B subunit in mice // Immunology.— 1991.— 72.— P. 89—93.
49. Welzin R., Lucia-Jandris P., Michetti P. et al. Binding and transepithelial transport of immunoglobulins by intestinal M cells: demonstration using monoclonal IgA antibodies against enteric viral proteins // J.Cell Biol.— 1989.— 108.— P.1673— 1685.
50. Wakabayashi K., Nagao M., Esumi H., Sugimura T. Food-derived mutagens and carcinogens // Cancer Res.— 1992.— 52.— P.2092s—2098s.
51. Zhang X.B., Ohta Y., Hosono A. Antimutagenicity and binding of lactic acid bacteria from a Chinese cheese to mutagenic pyrolyzates // J.Dairy Sci.— 1990.— 73.— P.2702— 2710.

Київ. мед. академія післядиплом. освіти,
М-ва охорони здоров'я України

Матеріал надійшов
до редакції 28.01.97