

А.А.АБИЛЬБАЕВА, А.А.ШОРТАНБАЕВ, Б.Б.БИЖИГИТОВА

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова
Кафедра общей иммунологии

ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИКОВ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ ЧЕЛОВЕКА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

В обзоре рассмотрено влияние пробиотиков на иммунную систему организма. Подробно описана иммунная система слизистых, роль толл-подобных рецепторов в распознавании патогенов и в развитии врожденного иммунного ответа, а также рассмотрены лимфоидные клетки слизистых - $\gamma\delta$ -лимфоциты и клетки нелимфоидной природы: макрофаги, дендритные клетки и эпителиальные клетки слизистых.

Ключевые слова: пробиотики, врожденный иммунитет, толл-подобные рецепторы, фагоциты, $\gamma\delta$ -лимфоциты.

В развитых странах профилактическая медицина сделала большой шаг вперед. Исследования показали, что питание играет решающую роль в профилактике хронических заболеваний, так как большинство из них могут быть связаны с рационом питания. Функциональное питание дает понятие о том, что пища является не только необходимым для жизни, но и как источник психического и физического благополучия. Это способствует профилактике и снижению факторов риска для нескольких заболеваний, а также для повышения определенных физиологических функций.

Многие исследования отмечают, что включенные в функциональные продукты питания пре- и пробиотики способствуют усилению иммунной активности [1].

В настоящее время во всем мире широко распространено профилактическое и терапевтическое применение пробиотиков. Основоположником концепции пробиотиков является И.И. Мечников, который в начале XX века предложил практическое использование микробных культур антагонистов для укрепления здоровья и борьбы с различными болезнетворными бактериями [2]. В конце 90-х годов в США стали появляться публикации результатов рандомизированных контролируемых исследований, в которых эффективность пробиотиков оценивалась с позиций доказательной медицины. Ряд исследований посвящен применению пробиотиков для профилактики различных состояний, в первую очередь инфекций желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы, а также антибиотикассоциированной диареи и аллергических заболеваний [3]. Впервые термин «пробиотик» был предложен в 1965 г. Lilly D.M. и Stilvell R.H., он означал «вещества, продуцируемые одними микроорганизмами для стимуляции роста других» [4]. Однако в настоящее время есть более точное определение: «пробиотики — живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на здоровье макроорганизма путем изменения свойств нормальной микрофлоры» [5].

Микробы, используемые в качестве пробиотиков представляют собой различные типы, такие как бактерии, дрожжи или плесени. Однако, есть более распространенные виды микроорганизмов, такие как: бактерии *Lactobacillus acidophilus*, *sporogenes*, *plantarum*, *rhamnosum*, *delbrueckii*, *reuteri*, *fermentum*, *lactis*, *cellobiosus*, *brevis*, *casei*, *farciminis*, *paracasei*, *gasseri*, *crispatus*), *Bifidobacterium* (*bifidum*, *infantis*, *adolescentis*, *thermophilum*, *breve*, *lactis*, *animalis*), *Streptococcus* (*lactis*, *cremoris*, *alivarius*, *intermedius*, *thermophilus*, *diacetylactis*), *Leuconostoc mesenteroides*, *Pediococcus*, *Propionibacterium*, *Bacillus*, *Enterococcus*, *Enterococcus faecium*; дрожжей и плесени (*Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces boulardii*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*, *Candida pintolopesii*, *Saccharomyces boulardii*)[6].

Основные пробиотики — это микроорганизмы: продуценты молочной кислоты (бифидобактерии и лактобактерии), относящиеся к наиболее типичным представителям нормальной микрофлоры человека [3].

Бактерии, входящие в состав пробиотиков, должны иметь несколько важных свойств, которые дают возможность оказывать положительный эффект на макроорганизм. К этим свойствам относятся: резистентность к действию желчных кислот, соляной кислоте и панкреатическим ферментам,

сохранение жизнеспособности при прохождении через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), обладание способностью к адгезии к кишечному эпителию, быстрое размножение и колонизирование кишечника, натуральное происхождение и безопасное применение у человека, оказывание клинически подтвержденный положительный эффект на здоровье человека, стабильность при хранении[7].

Среди пробиотиков были изучены бактерии рода *Lactobacillus* и отмечена их эффективность в стимуляции иммунной системы [8]. Последующие исследования подтвердили тесную связь между здоровьем человека, состоянием его кишечной микрофлоры и иммунитетом.

Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта обладает собственной лимфоидной тканью и относится к анатомическим барьерам врожденного иммунитета, известной как ассоциированная с желудочно-кишечным трактом лимфоидная ткань (*gut associated lymphoid tissue - GALT*). Слизистые оболочки выстилают респираторный, желудочно-кишечный и урогенитальный тракты, они состоят из внешнего эпителиального слоя и подлежащего слоя соединительной ткани. Многие патогены попадают в организм, проникая через слизистые. Противостоят этому проникновению многие неспецифические защитные механизмы врожденного иммунитета. Например, слюна, слезы и другие секреты слизистых механически смывают попадающие на них микробы, вирусы, пылевые и другие чужеродные частицы. В них также содержатся обладающие антибактериальной и противовирусной активностью соединения: гидролитические ферменты, такие как муцин и лизоцим, интерфероны, антимикробные пептиды, а также коллектины и фиколины[9].

Лимфоидная ткань слизистых оболочек кишечника функционально связана с локализованными в ней антигенпрезентирующими клетками (АПК), преимущественно дендритными клетками (ДК), макрофагами (МФ) и эпителиальными клетками кишечника (М-клетки). Эта ткань формирует достаточно мощный барьер, защищающий наш организм от чужеродных патогенов, попадающих через слизистые оболочки.

В каждом отделе лимфоидной ткани слизистых оболочек, в зависимости от участия их в процессе реализации иммунного ответа, условно выделяют две зоны: индуктивные и эффекторные. К индуктивной зоне относят структурированные лимфоидные образования, к эффекторным - собственную пластинку и эпителиальный слой с локализованными в них лимфоцитами. В них происходят процессы распознавания и презентации антигенов Т- и В-лимфоцитам, в эффекторной зоне - происходят эффекторные функции: синтез антител и цитокинов [10].

Поскольку иницирование иммунного ответа, развитие его эффекторных механизмов и их реализация происходят непосредственно в слизистых оболочках, лимфоидная ткань слизистых вместе с локализованными в них иммунологически значимыми клетками разных типов является относительно самостоятельным отделом иммунной системы. Она обеспечивает защиту собственно слизистых оболочек, т.е. образование местного иммунитета слизистых. Одним из важных иммунных механизмов защиты слизистых оболочек является синтез секреторного IgA В-лимфоцитами [11].

В слизистых оболочках находятся Т- и В-лимфоциты, а также клетки врожденного иммунитета: эозинофилы, базофилы, НК-клетки, ДК, эпителиальные клетки слизистых [12].

Преобладают в клеточном составе Т-лимфоциты, среди которых численно доминируют $\gamma\delta$ -лимфоциты.

$\gamma\delta$ -лимфоциты – это специализированные Т-лимфоциты, занимающие промежуточное положение между клетками врожденного и адаптивного иммунитета, которые имеют антигенраспознающие рецепторы, состоящие из γ - и δ -полипептидных цепей ($\gamma\delta$ ТКР). Наибольшее количество $\gamma\delta$ -лимфоцитов содержится в слизистых кишечника и легких.

По своим свойствам $\gamma\delta$ -лимфоциты в большей степени относятся к клеткам системы врожденного иммунитета. Их рассматривают в качестве «стражей» эпителиальных тканей, особенно важна их роль в защите кожи и слизистых кишечника и легких. Активированные $\gamma\delta$ -лимфоциты вместе с другими клетками врожденного иммунитета (гранулоцитами, моноцитами/макрофагами, ДК и клетками эпителия) первыми вступают в борьбу с патогенами, которые проникают в организм сквозь кожу и слизистые. Они оказывают немедленное цитотоксическое действие на клетки, инфицированные патогенами, и индуцируют защитную воспалительную реакцию [13].

$\gamma\delta$ -лимфоциты обладают уникальной способностью регулировать количество МФ в очаге реакции путем их элиминации на более поздних стадиях воспалительного процесса. Они осуществляют цитолитическое действие на макрофаги, тем самым снижая уровень выделяемых этими клетками медиаторов воспаления. Продуцируя белок Т β 4, $\gamma\delta$ -лимфоциты блокируют хемотаксис нейтрофилов, также снижая интенсивность воспаления. Благодаря такой противовоспалительной активности $\gamma\delta$ -лимфоциты в настоящее время рассматриваются в качестве возможного средства для лечения аутоиммунных и аллергических заболеваний [14].

С помощью выделяемых цитокинов (в том числе ИЛ-2 и ИФН- γ) $\gamma\delta$ -лимфоциты способствуют активации и дифференцировке $\alpha\beta$ -лимфоцитов и развитию (на 5-7 день) адаптивного иммунного ответа против проникших в организм патогенов. Кроме того, с помощью цитокинов Тх1-типа и Тх2-типа они активно участвуют в регуляции иммунного ответа, влияя как на врожденный, так и на адаптивный ответ, защищая кожу и слизистые оболочки. Нарушения регуляторной функции $\gamma\delta$ -лимфоцитов могут способствовать развитию аллергических и аутоиммунных заболеваний.

Неспецифический компонент иммунной защиты, осуществляемый врожденной иммунной системой, уничтожает большинство патогенов, прежде чем они вызовут клинически выраженное заболевание. Однако многие патогены в процессе эволюции выработали защитные механизмы, нарушающие их распознавание или блокирующие механизмы разрушения патогенов. Адаптивная иммунная система специфически, с помощью более совершенной системы распознавания способна преодолеть эту защиту, обеспечивая не только высокоэффективное специфическое уничтожение патогенов, преодолевших защитные барьеры врожденного иммунитета, выживших и даже размножившихся, но и обеспечивает быструю и мощную защиту в случае реинфекции [15].

Важно отметить, что врожденная и адаптивная иммунная системы не работают изолированно, они являются частями одного целого – иммунной системы организма, которая функционирует как высокоинтерактивная и кооперативная система, обеспечивающая комплексный ответ на патогены, более эффективный, чем каждая из этих систем может обеспечить в отдельности [10].

Многочисленными клиническими испытаниями было показано, в частности пробиотики стимулируют иммунную систему, нормализуют ее функционирование на разных уровнях: как местного иммунитета слизистых, так и системный: гуморальный и/или клеточный иммунитет.

Определенные молекулярные образцы – паттерны, входящие в состав в пробиотиков, могут улавливаться TLR. Функция иммунного распознавания является важнейшей для осуществления ранней защиты против инфекций, а также способствует развитию адаптивного иммунного ответа [17].

Сигналы патогенных микробов воспринимаются этими рецепторами по-разному. При реакции TLR первым этапом является генерация сигнала – связывание лиганда с соответствующим TLR. За этим следует образование внутри клетки индуцированного сигналом ансамбля компонентов, осуществляющих данный путь передачи сигнала. В результате происходит образование внутри клетки так называемого «вторичного мессенджера» – молекулы, которая может диффундировать в другие участки клетки и стимулировать там вторичные изменения. Затем происходит активация ключевых ферментов сигнальной трансдукции – протеинкиназ и протеинфосфатаз. Далее происходит умножение (амплификация) сигнала, которая осуществляется с помощью целого ряда ферментов. В итоге на конечном этапе сигнальной трансдукции образуется большое количество эффекторных молекул, таких как ядерный фактор транскрипции NF κ B и регуляторный фактор интерферонов IRF. NF κ B стимулирует транскрипцию генов, контролирующей синтез клеткой провоспалительных цитокинов, а IRF-синтез ИФН- β и ИФН- γ [18,19].

По-разному воспринимается и микробная ДНК патогенов и комменсалов. Олигонуклеотиды, в которых содержатся неметилированные динуклеотиды, характерные для патогенной и условно-патогенной микрофлоры, распознаются TLR с последующей стимуляцией воспалительного ответа. Эукариотидная ДНК и метилированные динуклеотиды, свойственные эндогенной флоре, не распознаются TLR и не активируют иммунный ответ. Очевидно, что разные штаммы пробиотиков способны по-разному восприниматься GALT-системой, более того восприятие каждого из препаратов может быть индивидуально. Тем не менее, большинство проведенных клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что пробиотические штаммы лактобактерий распознаются TLR и стимулируют воспалительный ответ, усиливая образование Тх1. Тх1 синтезируют цитокины, стимулирующие индукцию адаптивного иммунного ответа против этих бактерий, в частности, синтез антител. Пробиотики, в состав которых входят симбионтные штаммы бактерий, аэробы и анаэробы, вероятно, могут оказывать более многоплановое и мощное иммуномодулирующее действие, чем монокомпонентные препараты [20,21].

Наблюдения показывают, что разные штаммы пробиотиков могут изменять не только состав, но и функцию микрофлоры толстой кишки. Доказано регулирующее влияние штаммов бифидо- и лактофлоры на водно-солевой обмен, метаболизм углеводов, белков, липидов, нуклеиновых кислот, стероидов и других физиологически активных соединений [22].

Иммунорегулирующее действие пробиотиков расширяет возможности их использования и раскрывает широкие перспективы для применения в разных клинических ситуациях.

В заключении, мы можем сказать, что в настоящее время пробиотики широко применяются для лечения и профилактики различных заболеваний инфекционного и неинфекционного характера за счет их положительного эффекта на естественную защитную силу организма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 S. Lo'pez-Varela, M. Gonza'lez-Gross and A. Marcos Functional foods and the immune system: a review// European Journal of Clinical Nutrition – 2002. – V.56. - №3 – P. 29-33.
- 2 Rosenfeldt V., Benfeldt E., Valerius N.H. et al. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis // J. Pediatr. — 2004. — V. 145. - №5. — P. 612–616.
- 3 Андреева И.В. Доказательства обоснованности профилактического применения пробиотиков // Фарматека. — 2006. — № 6.
- 4 Plummer S., Weaver M., Dee P., Hunter J. Clostridium difficile pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of Cdifficile diarrhea // Int. Microbiol. — 2004. — V. 7, № 1. —P. 59–62.
- 5 Weizman Z., Asli G., Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents // Pediatrics. — 2005. — V. 115, № 1. — P. 5–9.
- 6 A.A. Amara , A. Shibl Role of Probiotics in health improvement, infection control and disease treatment and management// Saudi Pharmaceutical Journal – 2013. – V.21, №3. – P.1-8.
- 7 Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Joint FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organisation) Working Group. London, Ontario, Canada: 2002.
- 8 Урсова Н.И. Дифференцированная тактика использования пробиотиков в коррекции дисбактериозов кишечника у детей //Педиатрия. — 2004. — Т. 6, № 1.
- 9 Шортанбаев А.А., Кожанова С.В., Бижигитова Б.Б. Основные характеристики врожденного и адаптивного иммунитета // Вестник НАН, №1, 2012, стр.27-34
- 10 Paul W.E. Bridging Innate and adaptive Immunity.// Cell. - 2011, 147. – P.1212-1215.
- 11 Yalbar S.A et al. Review: Innate immunity.// Innate immunity, 2008. - #14(1): 5-12.
- 12 Borregaard N. Neutrophils, from marrow to microbes. //Immunity. – 2010. – 33 (5): 565-671.
- 13 Long M. et al. NF- κ B modulates regulatory T-cell development by directly regulating expression of FoxP3 transcription factor. Immunity, 2009, **31 (6)**: 921-937. Mellman I. Reflections and challenges in understanding the cell biology of the immune system. Science, 2007, **317**: 625-627.
- 14 Thompson E.C. Innate immune cells in motion. Trends in Immunology, 2011, 32 (10): 451-452.
- 15 Хайтов Р.М., Пашенков М.В., Пинегин Б.В. Роль паттерн-распознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете. //Иммунология, 2009, 1: 66-76.
- 16 Шортанбаев А.А., Кожанова С.В., Бижигитова Б.Б., Самарканова Д.М. Изучение экспрессии Толл-подобных рецепторов при некоторых заболеваниях // Вестник КазНМУ. – 2011. - №3. – С. 109-113.
- 17 Arunan S. et al. Regulation on TLR4-associated MD-2 in intestinal epithelial cells: a comprehensive analysis. //Innate Immunity, 2009, **15 (1)**: 93-103.
- 18 Draisma A. et al. The effect of systemic iNOS inhibition during human endotoxemia on the development of tolerance to different TLR-stimuli. //Innate Immunity. – 2008. - **14 (3)**: 153-159.
- 19 Frodsham A.J., Hill A.V.S. Genetic of infectious disease //Hum. Mol. Genet. – 2004. - V. 13. Rev. Issue 2. – P. 187-194.
- 20 Kawai T., Abira Sh. Toll-like receptors and their crosstalk with other Innate receptors in infection and Immunity. //Immunity. - 2011, 34 (5): 637-650.
- 21 Хайтов Р.М., Пашенков М.В., Пинегин Б.В. Биология рецепторов врожденной иммунной системы. //Физиология и патология иммунной системы. – 2008. - № 6. – С.3-28.

А.А.АБИЛЬБАЕВА, А.А.ШОРТАНБАЕВ, Б.Б.БИЖИГИТОВА ПРОБИОТИКТЕРДІҢ АДАМНЫҢ ИММУНДЫ ЖҮЙЕСІНЕ ӘСЕРІ

Түйін: Шолуда пробиотиктердің организмнің иммунды жүйесіне әсері қарастырылған. Шырышты қабаттардың иммунды жүйесі, толл-тәріздес рецепторлардың патогендерді танудағы және туа біткен иммунды жауаптың дамуындағы маңызы толығырақ берілген, сонымен қатар шырышты қабаттардың лимфоидты жасушалары - $\gamma\delta$ Т-лимфоциттер және табиғаты бойынша лимфоидты емес жасушалар: макрофагтар, дендритті жасушалар мен шырышты қабаттардың эпителиалды жасушалары.

Түйінді сөздер: пробиотиктер, туа біткен иммунитет, толл-тәріздес рецепторлар, фагоцитер, $\gamma\delta$ Т-лимфоциттер.

А.А. ABILBAYEVA, А.А. SHORTANBAYEV, B.B. BIZHIGITOVA THE INFLUENCE OF PROBIOTICS ON THE IMMUNE SYSTEM OF AN ORGANISM

Resume: The influence of probiotics on the immune system of an organism is discussed. Mucosal immune system is described in details. The role of toll-like receptors in pathogen recognition is showed. The role of $\gamma\delta$ T-lymphocytes and not lymphoid Nature cells: macrophages, dendritic cells and epithelial cells of the mucous are illustrated.

Keywords: probiotics, innate immunity, toll-like receptors, phagocytes, $\gamma\delta$ T-lymphocytes