ІМУНОЛОГІЧНЕ ПІДҐРУНТЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОБІОТИЧНИХ МІКРООРГАНІЗМІВ

Голубчик Д. С., Дуган О. М.
КПІ ім. Ігоря Сікорського, khronosuranovich@gmail.com

Abstract
These theses are devoted to the determination of the most prominent probiotic supplements on the market (based on experts' opinions) and elucidating the immunological basis for their widespread use. The most important factors influencing probiotics effectiveness include epithelial barrier enhancement, competition with different pathogens, the ability to impact cell maturation and activity and increase the level of cytokines and immunoglobulins production.
Keywords: *Lactobacillaceae, yeast, medicine, food supplements*

Вступ. Мікробіота кишечника протягом останніх кількох десятиліть усе частіше вважається одним із головних факторів, який впливає на появу розладів, пов'язаних із імунітетом, таких як запалення, астма, захворювання опорно-рухового апарату, фіброз печінки, цукровий діабет 2 типу, серцево-судинні захворювання, нейродегенеративні захворювання, атеросклероз і рак [1]. Деякі мікроорганізми здатні проявляти сприятливий вплив на мікробіоту кишечника і знижувати шкідливу діяльність інших бактерій. У 1907 році Ілля Мечников вперше припустив існування таких мікроорганізмів, і лише згодом вони отримали свою сучасну назву – пробіотики [2].

Пробіотичні мікроорганізми переважно виділяються з кишечника людини, але їх джерелом також слугує велика кількість харчових продуктів, таких як молоко та молочнокислі продукти, свіже та сиров'ялене м'ясо, риба та морепродукти, мед, фрукти та овочі, соки, зерно, ферментовані продукти [3], хлібні закваски зі стандартного (пшениця, жито) та нестандартного борошна (кіноа, боби, горох) [4]. Незалежно від джерела походження ефективність пробіотичних мікроорганізмів визначається їхніми властивостями, і вони проявляють великий потенціал для медичного застосування та поліпшення здоров'я господаря [2].

Метою даної роботи є висвітлення найпоширеніших у фармацевтичній промисловості видів пробіотичних мікроорганізмів та визначення імунологічного підґрунтя їхньої ефективності, яке може бути корисним при розробці та оцінці нових пробіотичних штамів.

Матеріали та методи. Предметним полем аналітико-теоретичних досліджень для встановлення найпопулярніших пробіотичних препаратів була вибірка з кількох популярних журналів, а також веб-ресурсів про здоров'я (Forbes, Verywell Health, Healthline, Medical News Today, The Jerusalem Post, Sports Illustrated, The Canberra Times, Healthnews, U.S. News & World Report, Prevention, CNET), а для огляду імунологічних підстав їхньої дії – сукупність цільових наукових публікацій з провідних фахових журналів, зокрема Frontiers in Immunology, Journal of Microbiology and Biotechnology тощо.

Визначення різноманіття видів пробіотичних мікроорганізмів здійснювалося шляхом оцінки їх зустрічальності у складі 10 найпопулярніших пробіотичних препаратів.

Результати та обговорення. Відповідно до думки експертів, найкращими пробіотичними препаратами для корекції імунітету, поліпшення здоров'я кишечника та покращення загального самопочуття станом на кінець 2023-початок 2024 року у світі вважаються Culturelle® Digestive Daily Probiotic, Ritual Synbiotic+, NOW Probiotic-10™, Biotics 8, YourBiology gut+, Florastor Daily Probiotic Supplement, HUM Gut Instinct, Align Probiotic Extra Strength, Garden of Life Dr. Formulated Probiotics for Women, Garden of Life Raw Probiotics Men.

Найбільше у складі цих препаратів використовуються молочнокислі бактерії (рис. 1), серед яких найпоширенішими є *Bifidobacterium longum*, *Lacticaseibacillus rhamnosus*, *Lacticaseibacillus casei*, *Lactiplantibacillus plantarum* і *Lactobacillus acidophilus*.

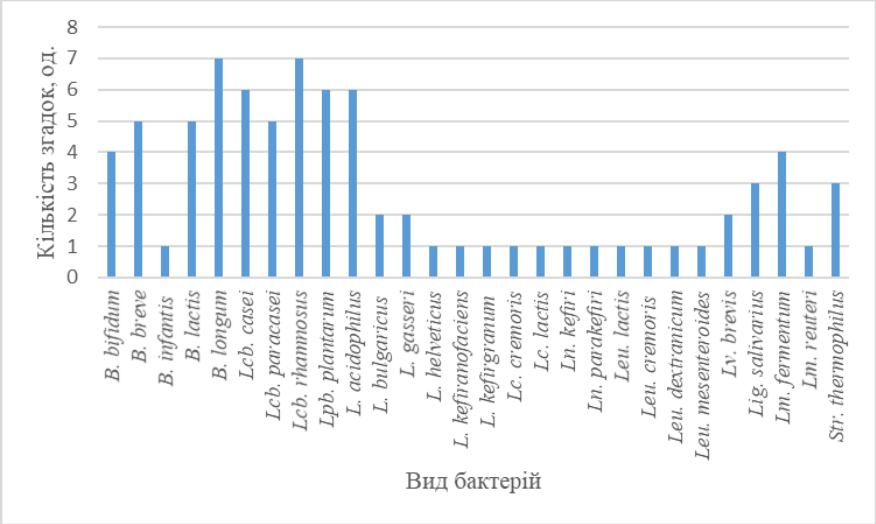

Рис. 1. Зустрічальність видів бактерій у пробіотичних препаратах

Використання дріжджів у пробіотичних препаратах суттєво більш обмежене (рис. 2), і серед них найбільше використовуються дріжджі виду *Saccharomyces boulardii*.

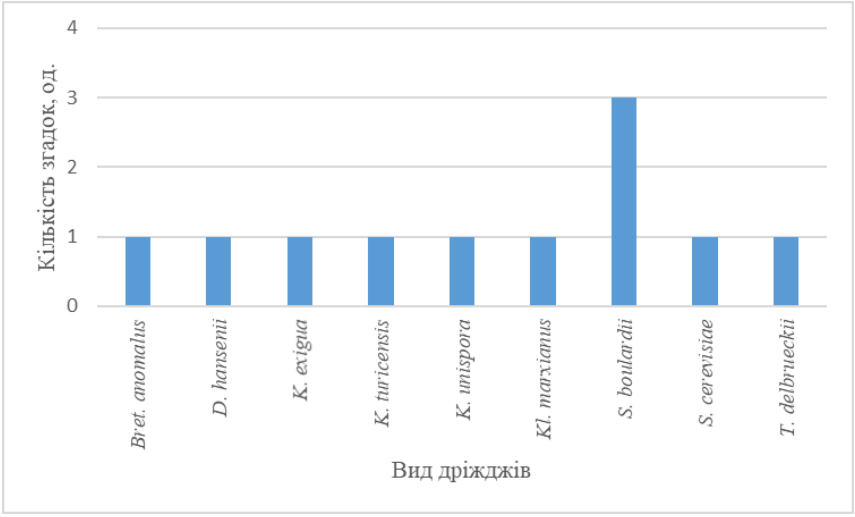

Рис. 2. Зустрічальність видів дріжджів у пробіотичних препаратах

Пробіотичні штами *B. longum* здатні впливати на видовий склад мікробіоти кишечника, підвищувати експресію білків, які відповідають за з'єднання епітеліальних клітин, тим самим запобігаючи порушенню бар'єрної функції слизової оболонки кишечника, активізувати макрофаги, природні кілери (ПК), дендритні клітини (ДК), бактерицидну активність нейтрофілів, збільшувати кількість плазматичних клітин, регулювати співвідношення Т-хелперів, стимулювати виробництво інтерлейкіну (ІЛ)-1β, ІЛ-6, ІЛ-12, фактору некрозу пухлин (ФНП)-α, інтерферону (ІФН)-γ, тим самим сприяючи прояву клітинного та гуморального імунітету, а за необхідності можуть навпаки зменшувати вміст прозапальних цитокінів (ФНП-α, ІФН-γ, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-17, ІЛ-22, ІЛ-12) [5-7].

Подібні ефекти спостерігаються і для інших видів. Пробіотичні штами *Lcb. rhamnosus* регулюють вміст ФНП-α, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-12, підвищують цитотоксичну активність ПК, фагоцитарну активність макрофагів, продукування антитіл, сприяють експресії головного комплексу гістосумісності-II [8-10]; *Lcb. casei* також підвищують експресію білків, які відповідають за з'єднання епітеліальних клітин, регулюють баланс цитокінів в організмі, сприяють збільшенню кількості клітин імунної системи (Т-хелперів, плазматичних клітин тощо) [11, 12]; те саме можна сказати і про штами *Lpb. plantarum*, окрім того відомо, що вони сприяють виробленню ІЛ-8 [13, 14]; і наостанок, *L. acidophilus* сприяють дозріванню ДК, виробництву ІФН-β, ІЛ-12, підвищують продукування антитіл IgA тощо, при цьому регулюють співвідношення популяцій Т-хелперів і можуть сприяти виробленню протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) та зменшенню вмісту в організмі прозапальних цитокінів (ФНП-α, ІФН-γ, ІЛ-1β, ІЛ-8) [15-17].

Дія пробіотичних штамів дріжджів *S. boulardii* має мінімальні відмінності від дії молочнокислих бактерій: вони стимулюють дозрівання імунних клітин, продукування цитокінів та імуноглобулінів, тобто прояв гуморальної імунної відповіді, однак така активність доволі обмежена. *S. boulardii* здатні полегшувати перебіг запальних процесів за рахунок впливу на сигнальний каскад, а також зв'язувати патогенні мікроорганізми та нейтралізувати їхні токсини [18, 19].

Окрім усього переліченого, пробіотичні штами, які використовуються комерційно, можуть мати додаткові позитивні ефекти для здоров'я, на кшталт зменшення рівня холестеролу [2], і всі вони вирізняються високим рівнем вивченості та доведеної безпеки [2, 5].

Висновки. Основою ефективності та імунологічного впливу найпоширеніших пробіотичних мікроорганізмів є посилення епітеліального бар'єру за рахунок підвищення експресії зв'язуючих білків, конкуренція з патогенами та виділення антимікробних речовин, широкий комплекс імуномодулюючих заходів, які сприяють прояву природного та адаптивного імунітету, включаючи клітинну та гуморальну імунну відповідь.

Список використаної літератури:

1. Probiotics and immunity: provisional role for personalized diets and disease prevention / R. V. Bubnov et al. *EPMA Journal*. 2015. Vol. 6, no. 1. doi: 10.1186/s13167-015-0036-0.

2. Current Status of Probiotic and related Health Benefits / T. K. Das et al. *Applied Food Research*. 2022. P. 100185. doi: 10.1016/j.afres.2022.100185.

3. Zielińska D., Kołożyn-Krajewska D. Food-Origin Lactic Acid Bacteria May Exhibit Probiotic Properties: Review. *BioMed Research International*. 2018. Vol. 2018. P. 1–15. doi: 10.1155/2018/5063185.

4. Sourdough Microbiome Comparison and Benefits / S. W. Lau et al. *Microorganisms*. 2021. Vol. 9, no. 7. P. 1355. doi: 10.3390/microorganisms9071355.

5. Wong C. B., Odamaki T., Xiao J.-z. Beneficial effects of *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* BB536 on human health: Modulation of gut microbiome as the principal action. *Journal of Functional Foods*. 2019. Vol. 54. P. 506–519. doi: 10.1016/j.jff.2019.02.002.

6. The Potential Immunomodulatory Effect of *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* BB536 on Healthy Adults through Plasmacytoid Dendritic Cell Activation in the Peripheral Blood / Y. Li et al. *Nutrients*. 2023. Vol. 16, no. 1. P. 42. doi: 10.3390/nu16010042.

7. Immunomodulatory effects of the *Bifidobacterium longum* BL-10 on lipopolysaccharide-induced intestinal mucosal immune injury / J. Dong et al. *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13. doi: 10.3389/fimmu.2022.947755.

8. *Lactobacillus rhamnosus* HDB1258 modulates gut microbiota-mediated immune response in mice with or without lipopolysaccharide-induced systemic inflammation / S.-K. Han et al. *BMC Microbiology*. 2021. Vol. 21, no. 1. doi: 10.1186/s12866-021-02192-4.

9. Study of the immunoregulatory effect of *Lactobacillus rhamnosus* 1.0320 in immunosuppressed mice / D. Gao et al. *Journal of Functional Foods*. 2021. Vol. 79. P. 104423. doi: 10.1016/j.jff.2021.104423.

10. Orally administered *Lactobacillus rhamnosus* modulates the respiratory immune response triggered by the viral pathogen-associated molecular pattern poly(I:C) / J. Villena et al. *BMC Immunology*. 2012. Vol. 13, no. 1. doi: 10.1186/1471-2172-13-53.

11. Effects of *Lactobacillus casei* NCU011054 on immune response and gut microbiota of cyclophosphamide induced immunosuppression mice / F. Min et al. *Food and Chemical Toxicology*. 2023. P. 113662. doi: 10.1016/j.fct.2023.113662.

12. Galdeano C. M., Perdigón G. The Probiotic Bacterium Lactobacillus casei Induces Activation of the Gut Mucosal Immune System through Innate Immunity. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2006. Vol. 13, no. 2. P. 219–226. doi: 10.1128/cvi.13.2.219-226.2006.

13. *Lactiplantibacillus plantarum* Strains Modulate Intestinal Innate Immune Response and Increase Resistance to Enterotoxigenic *Escherichia coli* Infection / A. Baillo et al. *Microorganisms*. 2022. Vol. 11, no. 1. P. 63. doi: 10.3390/microorganisms11010063.

14. Effects of *Lactiplantibacillus plantarum* 19-2 on immunomodulatory function and gut microbiota in mice / X. Wang et al. *Frontiers in Microbiology*. 2022. Vol. 13. doi: 10.3389/fmicb.2022.926756.

15. The Functional Roles of *Lactobacillus acidophilus* in Different Physiological and Pathological Processes / H. Gao et al. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2022. doi: 10.4014/jmb.2205.05041.*Lactobacillus acidophilus* induces virus immune defence genes in murine dendritic cells by a Toll-like receptor-2-dependent mechanism / G. Weiss et al. *Immunology*. 2010. Vol. 131, no. 2. P. 268–281. doi: 10.1111/j.1365-2567.2010.03301.x.

17. Immunomodulatory Potential of *Lactobacillus acidophilus*: Implications in Bone Health / A. Bhardwaj et al. *Acidophiles - Fundamentals and Applications*. 2021. doi: 10.5772/intechopen.97063.

18. Stier H., Bischoff S. C. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 beeinflusst das darmassoziierte Immunsystem. *MMW - Fortschritte der Medizin*. 2017. Vol. 159, S5. P. 1–6. doi: 10.1007/s15006-017-9802-3.

19. Characterization of the Probiotic Yeast *Saccharomyces boulardii* in the Healthy Mucosal Immune System / L. E. Hudson et al. *PLOS ONE*. 2016. Vol. 11, no. 4. e0153351. doi: 10.1371/journal.pone.0153351.