УДК 579.864.1

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ АЦИДОФИЛЬНОЙ ПАЛОЧКИ: МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ НА ВРОЖДЁННЫЙ И АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ

Т.Р. Старовойтов, 2 курс
Научный руководитель – **И.В. Бубырь,** к.тех.н., доцент
Полесский государственный университет

Под пробиотиками понимают живые микробные культуры, которые присутствуют в продуктах питания и считаются безопасными для здоровья человека на основании длительной истории использования. В группе лактобацилл, обладающих пробиотическим потенциалом, некоторые виды экспрессируют S-белки. Примером служит Lactobacillus brevis, у которого S-слой демонстрирует противовирусную активность в отношении вируса простого герпеса 2-го типа. Имеются также данные о защитном действии S-белка, выделенного из Lactobacillus plantarum: он предохраняет энтероциты от повреждений, вызываемых энтеропатогенными штаммами Escherichia coli. Механизм действия заключается в блокаде проникновения вирусных частиц в клетки-мишени через рецептор DC-SIGN. Это открытие расширяет представления о пробиотических свойствах Lactobacillus acidophilus, подтверждая и дополняя уже известные эффекты.

Белок DC-SIGN относится к классу трансмембранных рецепторов, а именно к С-типу лектинов, активность которых зависит от ионов кальция. Данный рецептор выполняет функцию захвата антигенов с их последующей переработкой и презентацией. В число патогенов, распознаваемых DC-SIGN, входят такие вирусы, как ВИЧ-1, вирус Эбола, вирус Хунин и вирус Денге [1].

Согласно многочисленным работам, Т-лимфоциты, специфически реагирующие на антигенные структуры микробиоты, являются важными регуляторами гомеостатических процессов в кишечнике. Однако более современные данные указывают на вовлеченность в аномальные мукозальные иммунные реакции Т-клеток Th17, секретирующих интерлейкин-17 (IL-17). В клинических исследованиях было зафиксировано повышение экспрессии IL-17, увеличение числа Th17-клеток и рост концентрации IL-17 в сыворотке крови у пациентов, как с язвенным колитом, так и с болезнью Крона.

Суммируя накопленные к настоящему времени научные данные, можно утверждать, что Treg-популяция принимает активное участие в патологических процессах при аутоиммунных расстройствах, а также при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Особое значение для кишечного гомеостаза имеют Treg-клетки, продуцирующие IL-10 – цитокин с выраженной противовоспалительной активностью. Доказательством этого служит тот факт, что у мышей с генетическим дефицитом IL-10 спонтанно развивается колит.

В ходе экспериментов Park и соавт. (2018) на мышиной модели аллергической патологии было установлено, что применение данного пробиотика сопровождается уменьшением концентрации IL-6 и IL-17 в сыворотке крови, а также угнетением синтеза IL-17A и транскрипционного фактора RORγt в тканях селезенки. Более поздние данные свидетельствуют о том, что пероральный прием L. acidophilus приводит к подавлению продукции IL-17, TNF-α и IL-23, а также экспрессии STAT3 и его фосфорилированной формы в толстокишечной стенке при моделировании колита с использованием декстрансульфата натрия (ДСС). В отношении Treg-клеток получены следующие результаты: на модели воспаления кишечника, индуцированного 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислотой (TNBS), терапия L. acidophilus способствовала активной пролиферации (экспансии) регуляторных Т-клеток в интраэпителиальных лимфоцитах и клеточных популяциях собственной пластинки слизистой оболочки кишечника. Кроме того, на аллергической модели in vivo зафиксировано повышение уровней экспрессии маркеров CD25, Foxp3 и цитокина TGF-β в селезенке у животных, получавших L. acidophilus [2].

С целью детального изучения биологической роли липотейхоевой кислоты (LTA) у Lactobacillus acidophilus в условиях целостного организма был сконструирован мутантный штамм, у которого отсутствует ген, кодирующий фосфоглицеролтрансферазу – ключевой фермент биосинтетического пути LTA.

В отличие от животных, получавших штамм дикого типа, пероральное введение LTA-дефицитного варианта L. acidophilus не только препятствовало развитию Т-клеточного колита, ин-

дуцированного химическими агентами или патогенными микроорганизмами, но и обеспечивало быстрое купирование уже сформировавшегося воспалительного процесса.

Эффективность подтверждалась следующими клиническими показателями: уменьшением массы тела, снижением выраженности диареи и интенсивности скрытого кровотечения из кишечника, а также улучшением индекса активности заболевания. Сходным образом, у генетически предрасположенных животных применение LTA-дефицитного штамма приводило к значимому обратному развитию предраковых изменений толстой кишки. Проведенный авторами анализ показал, что протективный эффект в отношении колита ассоциирован с ростом популяции дендритных клеток (ДК), секретирующих IL-10, и увеличением числа индуцированных регуляторных Т-клеток (iTreg). В свою очередь, регрессия полипоза сопровождалась генеральным ослаблением локальных и системных иммунных реакций, что коррелировало с восстановлением функциональной активности и стабильности Treg-клеток [2].

Заслуживает внимания тот факт, что провоспалительные Treg-субпопуляции были выявлены также у пациентов с колоректальным раком (КРР). Это наблюдение дополнительно обосновывает клинический потенциал LTA-дефицитного L. acidophilus для терапии кишечных заболеваний, особенно с учетом его способности подавлять формирование провоспалительных регуляторных Т-клеток фенотипа FoxP3+ RORγt+.

Кроме того, при совместном культивировании in vitro дендритных клеток с LTA-дефицитным штаммом L. acidophilus наблюдалось формирование у них регуляторного фенотипа. Это подтверждалось усиленной продукцией интерлейкина-10 (ИЛ-10), сниженной экспрессией костимулирующих молекул, а также сопутствующим уменьшением секреции ИЛ-12 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α). Вместе с тем, у мышей линии IL-10-/- in vivo позитивного эффекта в отношении ИЛ-10 зафиксировано не было. Данный факт подчеркивает ключевую роль этого противовоспалительного цитокина в контроле патологического воспаления кишечника в нашей экспериментальной системе, что согласуется с результатами, полученными другими авторами.

Ранее было продемонстрировано, что позитивная продукция ИЛ-10 регуляторными дендритными клетками опосредуется активацией внеклеточных сигнал-регулируемых киназ 1 и 2 (ERK1/2), тогда как угнетение секреции ИЛ-12 является следствием блокады активации p38.

Дополнительные эксперименты показали, что стимуляция дендритных клеток LTA-дефицитным штаммом L. acidophilus вызывала лишь незначительную TLR2-опосредованную продукцию цитокинов и не сопровождалась усилением экспрессии данного паттерн-распознающего рецептора (PRR) [3] .

Проведённый анализ литературных данных позволяет утверждать, что Lactobacillus acidophilus обладает широким спектром клинически значимых пробиотических и иммуномодулирующих свойств: она подавляет провоспалительные Th17-ответы (снижая IL-6, IL-17, TNF-α и IL-23), стимулирует экспансию регуляторных Т-клеток (Treg) и продукцию IL-10, активирует сигнальный путь ERK1/2, блокирует проникновение вирусов через рецептор DC-SIGN за счёт белков S-слоя, а также предотвращает и купирует Т-клеточный колит и предраковые изменения толстой кишки при использовании LTA-дефицитных штаммов.

Список использованных источников

1. Prado Acosta M., Ruzal S. M., Cordo S. M. S-layer proteins from Lactobacillus sp. inhibit bacterial infection by blockage of DC-SIGN cell receptor // International Journal of Biological Macromolecules. 2016. Vol. 92. P. 998-1005. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.07.096.

2. Park J. S., Choi J. W., Jhun J. Y., et al. Lactobacillus acidophilus Improves Intestinal Inflammation in an Acute Colitis Mouse Model by Regulation of Th17 and Treg Cell Balance and Fibrosis Development // Journal of Medicinal Food. 2018. Vol. 21 (3). P. 215-224. DOI: 10.1089/jmf.2017.3990.

3. Lightfoot Y. L., Selle K., Yang T., et al. Tailoring gut immune responses with lipoteichoic acid-deficient Lactobacillus acidophilus // Frontiers in Immunology. 2013. Vol. 4. P. 25. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00025.