

## ДЕЯКІ АСПЕКТИ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЇ ДІЇ ПРОБІОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Н.О. Тимошок<sup>\*</sup>, В.С. Підгорський<sup>\*</sup>, Л.Н. Шинкаренко<sup>\*\*\*</sup>, Д.А. Сішел<sup>\*\*\*</sup>, С.О. Старовойтова<sup>\*\*</sup>, М.Я. Співак<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup> Інститут мікробіології і вірусології імені Д.К. Заболотного НАНУ, Київ, Україна,

<sup>\*\*</sup> Національний технічний університет України «КПІ»,

<sup>\*\*\*</sup> Компанія Pure Research Products, LLC (Boulder, Colorado, USA)

Останнім часом увагу дослідників направлено на вивчення механізмів імуномодулюючого впливу пробіотичних препаратів на імунні реакції організму. Відомо, що системна регуляція імунної відповіді відбувається регуляторними Т-клітинами та цитокінами. Грампозитивні мікроорганізми, в тому числі лакто- та біфідобактерії, активують головний комплекс гістосумісності II класу, що супроводжується індукцією ІФН-γ та ІЛ-12, які необхідні для диференціювання Т-хелперів у напрямку Th1-субпопуляції. Відомо, що ІФН-γ інгібує проліферацію Th2, але не Th1-субпопуляції, а ІЛ-10, що синтезується моноцитами під впливом грам негативних бактерій та ЛПС, опосередковано через антигенрепрезентуючі клітини пригнічує синтез ІФН-γ та інших цитокінів Th1 типу. Тобто, між регуляторними Т-клітинами існує прямий антагонізм. Порушення у цьому ланцюгу регуляції і складають суть більшості імунних захворювань. Таким чином виникає необхідність в розробці диференціальних способів імунокорекції, які направлені на підтримання функцій імунної системи на рівні фізіологічної норми. Саме у таких складних ситуаціях потрібні пробіотичні препарати, які дані впливати на різні ланцюги вродженого та адаптивного імунітету, стимулювати проліферацію В-клітин, впливати на індукцію Т-клітинної імунної відповіді.

Нами досліджена імуномодулююча активність нових пробіотичних препаратів - Del-Immune V<sup>®</sup> та композиції потенційного про біотичного препарату, яка створена на основі п'яти штамів бактерій роду *Lactobacillus*: *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* LB86 ВКІПМ-В-5788, *L. delbrueckii subsp. delbrueckii* DSM20074, *L. rhamnosus* LB3 ІМВ В-7038, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* V<sup>®</sup>, отриманих з музею культур кафедри промислової біотехнології НТУУ «КПІ», порівняно з відомими препаратами Лактобактерин та Біфідим. Щоденне пероральне введення на протязі 5 діб Del-Immune V<sup>®</sup> або Біфідиму в дозі 50 мкг/мишу та дослідженої композиції лактобактерій або Лактобактерину в дозі  $1 \cdot 10^9$  кл/мишу призводило до суттєвого збільшення рівня циркулюючого ІФН у

сироватці крові тварин. Так, на 1 добу після введення Del-Immune V<sup>®</sup> і Біфідиму та композиції і Лактобактерину рівні ІФН у сироватці крові тварин досягали відповідно 4,4 log<sub>2</sub> од/мл (P<0,05) і 4,0 log<sub>2</sub> од/мл (P<0,05) та 3,7 log<sub>2</sub> од/мл (P<0,05) і 4, log<sub>2</sub> од/мл (P<0,05) проти 2,0 log<sub>2</sub> од/мл у контролі. Найвищу інтефероногенну активність серед дослідних препаратів проявив Del-Immune V<sup>®</sup>. Слід відмітити, що імуномодулятор Del-Immune V<sup>®</sup> містить структурні компоненти мурамілпептиди та нуклеопротейди пробіотичного штаму *L. rhamnosus* V<sup>®</sup> та є розробкою компанії Pure Research Products LLC (Boulder, Colorado, USA). Дослідження фізико-хімічних властивостей сироваток, отриманих від дослідних тварин, показало, що одержаний ІФН належить до а/б- та g-ІФН. При цьому встановлено, що всі дослідні препарати при пероральному введенні виявили здатність до стимуляції фактору некрозу пухлин (ФНП), раннього регуляторного медіатора клітинної відповіді, що продукується премійованими моноцитами і макрофагами та лімфоцитами і природними кілерними клітинами (ПКК). ФНП відіграє вагомую роль у імунній відповіді макроорганізму при вірусних, бактеріальних, паразитарних та грибкових інфекціях. Так, було показано, що препарати, які містять живі мікробні клітини – Біфідим, композиція та Лактобактерин у більшому ступені підвищували рівень синтезу ФНП, що відповідно складав 0,8 нг/мл (P<0,05), 1,1 нг/мл (P<0,05), 1,0 нг/мл (P<0,05), порівняно з 0,6 нг/мл (P<0,05), що було відмічено під впливом Del-Immune V<sup>®</sup> проти 0,3 нг/мл у контролі. Під впливом дослідних препаратів відмічали значну активацію інтерфероногенезу. Так, культивування спленоцитів мишей з індукторами ВХН та ФГА викликало підвищення інтеферонової відповіді у 2 – 2,5 рази, порівняно з клітинами інтактних мишей. Найвища інтеферонсинтезуюча активність спленоцитів відмічена у мишей, що отримували Del-Immune V<sup>®</sup>. Стимуляція інтерфероногенезу корелювала з підвищенням функціональної активності фагоцитуючих клітин та ПКК. Del-Immune V<sup>®</sup>, Біфідим, композиція та Лактобактерин при культивуванні з спленоцитами та макрофагами (1\*10<sup>7</sup> кл/мл) підсилювали секрецію ІФН та ФНП. Рівні продукції цитокінів під впливом дослідних препаратів в системі *in vitro* корелювали з продукцією цитокінів в системі *in vivo*.

Одержані дані є основою оцінки та обґрунтування критеріїв імунологічної ефективності нових імуномодулюючих препаратів та відбору потенційно пробіотичних штамів у перспективі створення комплексних пробіотичних препаратів з метою цілеспрямованої імунокорекції макроорганізму.