

**Munira TEMIROVA,**  
*Andijon davlat universiteti tayanch doktoranti*  
 Tel: (93) 255 82 30

**Nilufar ELOVA,**  
*O'zR FA Mikrobiologiya instituti katta ilmiy xodimi, biologiya f.b.f.d*  
 E-mail: elova.nilufar@mail.ru  
 Tel: (97) 264 00 76

*O'z MU biologiya fakulteti professori, b.f.d Q.Normurodova taqrizi asosida*

## THEORETICAL PRINCIPLES OF THE DEVELOPMENT OF PROBIOTIC SUPPLEMENTS AFFECTING THE BODY'S IMMUNOLOGICAL INDICATORS

Annotation

Decreased contact of the child with microorganisms in urbanized living conditions leads to defects in the formation of immune tolerance and an increase in the number of allergic and autoimmune diseases. Probiotics have a positive effect on the improvement of allergic diseases, especially children's eczema, and the reduction of bronchial asthma symptoms. The use of probiotics is physiological, they have the effect of stimulating the functional maturation of the immune system. The article states that probiotics stimulate innate and acquired immune responses, induce secretory and systemic IgA secretion, promote phagocytosis by altering T cell responses, maintain homeostasis of Th1 and Th2 activity by enhancing Th1 responses and dampening Th2 responses. analysis of many studies has been carried out.

**Key words:** Probiotics, immunostimulation, secretory immunoglobulin A, Paneth cells, Toll-like receptors, enteroendocrine cells, Peyer's nodes, M cells.

## ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗРАБОТКИ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ДОБАВОК, ВЛИЯЮЩИХ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОРГАНИЗМА

Аннотация

Уменьшение контакта ребенка с микроорганизмами в условиях урбанизированного проживания приводит к дефектам формирования иммунной толерантности и увеличению числа аллергических и аутоиммунных заболеваний. Пробиотики оказывают положительное влияние на улучшение течения аллергических заболеваний, особенно детской экземы, уменьшение симптомов бронхиальной астмы. Применение пробиотиков физиологично, они оказывают эффект стимуляции функционального созревания иммунной системы. В статье проведен анализ многих исследований, посвященных изучению механизмов, с помощью которых пробиотики стимулируют врожденные и приобретенные иммунные реакции, индуцируют секреторную и системную секрецию IgA, стимулируют фагоцитоз путем изменения ответов Т-клеток, поддерживают гомеостаз активности Th1 и Th2 за счет усиления ответов Th1 и подавления ответов Th2.

**Ключевые слова:** Пробиотики, иммуностимуляция, секреторный иммуноглобулин А, клетки Панета, Толл-подобные рецепторы, энтероэндокринные клетки, Пейеровы бляшки, М-клетки.

## ORGANIZMNING IMMUNOLOGIK KO'RSATKICHLARIGA TA'SIR QILUVCHI PROBIOTIK QO'SHIMCHALAR ISHLAB CHIQUISHNING NAZARIY ASOSLARI

Annotatsiya

Bolaning urbanizatsiyalashgan yashash sharoitida mikroorganizmlar bilan aloqalasi kamayishi immun tolerantlikning shakllanishidagi noqisliklarga va allergik va autoimmun kasalliklar soni ortishiga olib keladi. Probiotiklar allergik kasalliklar, xususan, bolalar ekzemasining kechishiga va bronxial astma symptomlarining kamayishiga ijobiy ta'sir ko'rsatadi. Probiotiklardan foydalanish fiziologik bo'lib, ular immun tizimining funksional yetilishini stimulyatsiyalash ta'siriga ega. Maqolada probiotiklar tug'ma va orttirilgan immunitet reaktivitasini rag'batlantirishi, sekretor va tizimli IgA sekretsiyasini qo'zg'atishi, T hujayralari javoblarini o'zgartirish orqali fagotsitozni rag'batlantirishi, Th1 javoblarini kuchaytirish va Th2 javoblarini susaytirish orqali Th1 va Th2 faolligining gomeostazini saqlab turishini ko'rsatadigan ko'plab tadqiqotlar tahlili amalga oshirilgan.

**Kalit so'zlar:** Probiotiklar, immunostimulyatsiya, sekretor immunoglobulin A, Panet hujayralari, Toll-like retseptorlari, enteroendokrin hujayralar, Peyyer tugunchalari, M hujayralari.

**Kirish.** Pediatriyada immunomodulyatorlar farmatsevtik vositalarning eng ko'p tavsiya etiladigan sinfidir. Ayniqsa, ko'p hollarda tez-tez kasal bo'ladigan va kasallik uzoq davom etadigan bolalarda qo'llashga tavsiya qilinadi.

Atrof-muhitda mavjud mikroorganizmlar bilan aloqada bo'lish bolaning immun tizimi yetilishidagi muhim omildir [1; 2]. Shuningdek, erta bolalik davrida infeksiyon kasalliklar bilan kasallanish immunitetning funksional shakllanishiga yordam beradi. Xususan, 1 yoshli bolaning so'lagida sekretor immunoglobulin A miqdori katta yoshli odamlardagi miqdordan 5 marta kam bo'ladi. Shu tufayli, fiziologik mexanizmlar sabab respirator va ichak infeksiyalari bilan kasallanish bolalarda yuqori bo'ladi [3]. 1989 yilda e'lon qilingan gigiyena gipotezasi mualliflari fikriga ko'ra, bolaning urbanizatsiyalashgan yashash sharoitida mikroorganizmlar bilan aloqalasi kamayishi immun tolerantlikning shakllanishidagi noqisliklarga va allergik va autoimmun kasalliklar soni ortishiga olib keladi [4; 5].

Probiotiklardan immunomodulyator sifatida foydalanishning samaradorligi ko'p marta isbotlangan. Davom etayotgan tadqiqotlar probiotiklarning sog'liq uchun foydali ekanligi daliliga emas, balki alohida mikroorganizm shtammlari yoki ularning kompleksi, tanlangan dozasi va qo'llash sxemalariga bog'liqligini ko'rsatuvchi tadqiqotlar haligacha davom qilmoqda. Shunga qaramay, probiotiklardan foydalanish antibiotikoterapiyaning ichak mikroflorasiga salbiy ta'sirini kamaytirishdagi asosiy strategiyalardan biri hisoblanadi.

Ammo, ichak mikroflorasining o'zgarishi faqatgina antibiotikoterapiya tufayli o'zgarmaydi, shuningdek, probiotiklarning odam salomatligiga foydali ta'siri antibiotiklar qabul qilishning oqibatlarini kamaytirish bilan cheklanib qolmaydi [6]. Xususan, oshqozon-ichak yo'li mikroflorasining shilliq qavatlarda immun javobi hosil bo'lishidagi ahamiyatini

isbotlovchi dalillar juda ko'p. probiotiklarning qaytalanuvchi respirator infeksiyalar va siydik yo'li infeksiyalariga nisbatan samarali ta'siri aniqlangan. M. Mohseni va hammualliflar siydik yo'lining retsidivlanuvchi infeksiyalari antibiotikoprofilaktikasining standart sxemasiga *Lactobacillus acidophilus* va *B. lactis* dan tarkib topgan probiotik qo'llanilishi SY infeksiyalarining febril kuchayishlar chastotasi ishonchli kamayishiga olib kelishi klinik tadqiqotlarda isbotlab berilgan [7]. Probiotiklar allergik kasalliklar, xususan, bolalar ekzemasining kechishiga [8] va bronxial astma simptomlarining kamayishiga ijobiy ta'sir ko'rsatadi [9]. Shunday qilib, bolalarda immunitetni modulyatsiyalash maqsadida probiotiklardan foydalanish qator afzalliklarga ega. Birinchidan, bu usul fiziologik bo'lib, probiotiklar immun tizimining funksional yetilishini stimulyatsiyalash ta'siriga ega. Probiotiklardan foydalanish "tez-tez O'RI bilan kasallanish → tez-tez antibiotikoterapiya qo'llash → ichak mikroflorasining buzilishi → immun tizimining yoshga mos ravishda funksional yetilishi → tez-tez O'RI bilan kasallanish" doirasining uzilishiga yordam beradi. Gigiyena nazariyasiga muvofiq hayotning dastlabki davrida ekzogen antigenlar ta'siriga kam uchrash allergik kasalliklar bilan kasallanish xavfini oshiradi (immune tolerantlikning shakllanishiga xalaqit berish va immune javobning Th2 dan Th1 ga almashinishini cheklash tufayli). Probiotiklardan foydalanish urbanizatsiyalangan shahar muhiti sharoitlarida ushbu muammoning hal qilinishiga yordam beradi [10].

**Ichakdagi immun to'siq.** Ichak mikrobiotasi va immun tizimi orasidagi fazoviy ta'sirlashuvni 3 ta darajaga ajratish mumkin. Birinchi qavat – ichak bo'shlig'iga qarab joylashadi va asosan shilimshiq moddan iborat bo'lib, 2 qavatga ajraladi: tashqi qavat zichligi kamroq, mikrobiota bilan egallab olingan, ichki shilliq qavat bakteritsid ta'sirga ega antimikrob moddali peptid (AMP) va kommensal mikroorganizmlar uchun spetsifik bo'lgan sekretor Ig A (SIgA) kabi birikmalarining yuqori konsentratsiyasini tutadi. Ushbu tarkibiy qismlar tufayli ichki zich qavatga mikroblar umuman o'ta olmaydi [11].

Ikkinchi qavat ichak epiteliysi hujayralarining monoqatlamidan iborat va ular bazolateral yuzasidagi o'z plastinkasi va apical yuzasi bilan shilliq qavatga yopishib turadi. Ichak epiteliysi hujayralari bir necha tipdagi hujayralardan iborat, masalan, mutsin sintezlovchi qadahsimon hujayralar; absorbsiyalovchi enterotsitlar va xolesistokinin va grelin ishlab chiqaruvchi enteroendokrin hujayralar (ishtahani boshqaruvchi); AMPning asosiy ishlab chiqaruvchisi bo'lgan Panet hujayralari; antigenlarni bog'lab olib immune tizimi hujayralariga yordamlashuvchi M-hujayralar mavjud [12]. Ichak epiteliysi hujayralari ichki a'zolari zich bog'lar hosil qilish, shilimshiq va AMP (defensinlar, lizotsimlar, katelitsidinlar, fosfolipaza-A2 va C- tipdagi lektinlar kabi) ajratish orqali tashqi muhit ta'siridan himoya qiladi [13]. Bundan tashqari, ichak epiteliysi hujayralari Toll-like retseptorlari (TLR), Nod-like retseptorlari (NLR) va Rig-I-like retseptorlari kabi naqshlarni tanish retseptorlarini ekspressiyalaydi [14]. Ichak epiteliysi hujayralari ostidagi uchinchi qatlam xususiy plastinka va tutqichdan hosil bo'ladi. Ushbu qatlam ichida ichak bilan bog'langan limfoid to'qimalar (GALT) deb ataladigan mahalliy immunitet tizimining elementlari joylashgan. xususiy plastinkada kript tugunchalaridan (prenatal) va Peyer tugunchalaridan (PP) hosil bo'lgan izolyatsiya qilingan yetuk limfoid follikullalar (ILF) bo'lishi mumkin. Kolonizatsiya qiluvchi bakteriyalardan olingan mikroblar bilan bog'liq molekulyar naqshlar (MAMP) limfoid follikullardagi T va B hujayralarini jalb qiluvchi va faollashtiradigan ichak epiteliysi hujayralari yoki dendritik hujayralardagi (DC) PRRL tomonidan qabul qilinadi. Ichak epiteliysi hujayralari ichidagi Peyyer tugunchalari M hujayralari orqali antigenlarni oladi va ularni T va B hujayralari bilan o'zaro ta'sir qiluvchi DC larga o'tkazadi. Peyyer tugunchalari va limfoid follikullalar odatda IgA ni ishlab chiqaradigan va ajratadigan plazma hujayralarini o'z ichiga oladi [15].

**Immun tizimini probiotiklar yordamida korreksiyalash mexanizmlari.** Hozirgi vaqtda probiotiklar "tegishli dozalarda qo'llanganda odam organizmida sog'liq uchun foyda keltiradigan jonli mikroorganizmlar" deb ta'riflanadi [16]. Ko'pgina probiotik bakteriyalar ichak mikrobiotasining tarkibiga kiradi, ularning ba'zilar oshqozon-ichak traktidagi mikrobal muvozanatni saqlash orqali ichak sog'lig'ini yaxshilash uchun oziq-ovqat mahsulotlariga tobora ko'proq kiritilmoqda [17]. Probiotiklar xo'jayin organizmni himoya qilish, shu jumladan tug'ma va orttirilgan immunitet reaksiyalarini muvozanatlashda muhim rol o'ynaydi. Probiotiklar foydalanish uchun xavfsiz bo'lishi va yo'g'on ichak shilliq qavati va tizimli immunitetga tabiiy ravishda foyda keltirishi kerak [18]. Probiotiklar bakteriotsinlar va qisqa zanjirli yog' kislotalarini ishlab chiqarishni rag'batlantirish, ichakning pH darajasini pasaytirish, yo'g'on ichakka ozuqa moddalari yetib borishini, patogenlarni kolonizatsiya joylaridan siqib chiqarish, patogen mikroorganizmlar bilan kolonizatsiya va ichak epiteliysi hujayralari bilan bog'liq bo'lgan joylar uchun raqobatlashish, ichakning to'siq funksiyasini rag'batlantirish va immun tizimini modulyatsiyalash mumkin [19]. Probiotiklar tug'ma va orttirilgan immunitet reaksiyasini rag'batlantirishi, sekretor va tizimli IgA sekretsiyasini qo'zg'atishi, T hujayralari javoblarini o'zgartirish orqali fagotsitozni rag'batlantirishi, Th1 javoblarini kuchaytirish va Th2 javoblarini susaytirish orqali Th1 va Th2 faolligining gomeostazini saqlab turishini ko'rsatadigan ko'plab tadqiqotlar mavjud [20]. Klinik tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, turli xil *Lactobacillus* shtammlari IFN-g, IL-2 va TNF-b induksiyasi orqali Th1 javoblarini o'zgartirgan [21; 22]. Hayvonlarda o'tkazilgan bir nechta tadqiqotlarda *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium animalis* yoki *Bifidobacterium brevenis* og'iz orqali qabul qilish yoki qorin bo'shlig'iga yuborishdan keyin IL-4, IL-5, IL-10 va IL-13 konsentratsiyasining kamayishi aniqlangan [23].

**Tadqiqot metodologiyasi.** Immunitetni modulyatsiyalash xususiyatiga ega probiotiklar tayyorlash uchun uning tarkibiga kiruvchi laktobakteriya shtammlari immunostimulyator faolligini baholash orqali tanlab olinadi. Buning uchun qo'llaniladigan shtammlarning hujayralardan xoli supernatantlari tayyorlab olinadi. Hujayralardan xoli supernatantlarni olish uchun kulturalar 4000 × g da 20 daqiqa davomida sentrifugalanadi, so'ngra 0,2 mkm filtrlar yordamida filtrlab, keyin muzlatiladi va quritildi. Quritilgan massa DMEMda qayta suspenziya qilindi va kulturani o'rganish uchun ishlatilgan.

**RAW 264.7 hujayra liniyasi.** BALB/c sichqonlaridan olingan makrofagga o'xshash, Abelson leykemiya virusi tomonidan o'zgartirilgan hujayra liniyasidir. Ushbu hujayra liniyasi mikroblar va ularning mahsulotlariga hujayra reaksiyalarini o'rganish uchun sichqonlar makrofaglarining keng tarqalgan modelidir.

In vivo Gen RAW-Blue™ va RAW-Lucia™ NF-kB yoki interferon tartibga soluvchi omil (IRF) yo'lining faollashuvini kuzatish uchun induksiyalangan reportyor genini ekspressiyalovchi hujayralarini ishlab chiqdi. Tadqiqotlarni olib borish uchun RAW 264.7 hujayralari sigir homilasi zardobi va 1% penitsillin–streptomitsin qo'shilgan Dulbecco modifikatsiyalagan Eagle's (DMEM) ozuqa muhitiga ekiladi va 5% CO<sub>2</sub> saqlovchi atmosferada o'stiriladi.

Laktobakteriyalar ta'sirida ekspressiyalanadigan sitokin tahlilini olib borish uchun zichligi 2 × 10<sup>5</sup> hujayra/chuqurcha bo'lgan RAW 264.7 kulturasi 24 ta chuqurchali planshetlarga ekiladi va bir kecha davomida inkubatsiya qilinadi. Keyin hujayralar 24 soat davomida LPS (10 ng/ml) yoki HXS (5 mg/ml) saqlovchi yangi DMEM bilan ishlov beriladi. DMEM ozuqa muhitiga ajratib chiqarilgan sitokinlar (TNF-a va IL-6) miqdori IFT- immunoferment tahlil to'plamlari yordamida o'lchandi.

Shuningdek, probiotik shtammlarning immunomodulyatsion xususiyatlarini o'rganish va tasdiqlash uchun yallig'lanishning dorsal havo qopchasi modelidan foydalaniladi. Probiotik shtammi bilan davolangan sichqonlarda immun hujayralarini jalb qilish bir qator sitokinlar va xemokinlarning ekspressiya darajalari havo qoplari eksudatlarida, shuningdek, yo'g'on ichak saratoni epitelial hujayralarida *in vitro* tajribalarda ham tekshiriladi [24].

**Tahlil va natijalar.** Bugungi kunda mikrobial jamoalar, asosiy bakterial turlar, kommensal kelib chiqadigan mahsulotlar yoki metabolitlarning roli va xususan, ushbu tarkibiy qismlarning ba'zilari va odamlardagi kasallik holatlari o'rtasidagi munosabatlarning ortib borayotgan tushunchasi bilan bog'liq kashfiyotlar portlashi yuz bermoqda. Bu olimlar va klinitsistga ekologlar, diyetologlar, genetiklar, mikrobiologlar, biokimyogarlilar va immunologlarni o'z ichiga olgan inson salomatligini kompleks o'rganishni rivojlantirish uchun noyob imkoniyat yaratadi. Ushbu fanlararo tadqiqot sohasi inson metaorganizmining sog'lig'ini yaxshilash yoki tiklash maqsadida immun tizimi-mikrobiota dialogining ayrim jihatlarini o'zgartirish yoki tiklashga qaratilgan fundamental kashfiyotlar uchun kalit hisoblanadi.

**Xulosa va takliflar.** Yaqin kelajakda turli virusli infeksiyalarni davolashda probiotiklardan foydalanish eng istiqbolli yo'nalish bo'lishi ehtimoli yuqoridir. Hozirgi vaqtda immunomodulyator ta'sirga ega mahalliy shtammlarning organizmga viruslarning kirib borishiga qarshi immunitet reaksiyasini yaxshilashda, shuningdek, ichak shilliq qavatining to'siq funksiyasini oshirishda faolligini tasdiqlash ular asosida yurtdoshlarimiz salomatligini saqlash va hayot sifatini yaxshilashga yordam beradigan probiotik vositalar assortimentini kengaytirish imkoniyatlarini kengaytiradi.

#### ADABIYOTLAR

1. Johansson MA et al. Early-life gut bacteria associate with IL-4, IL-10 and IFN- $\gamma$  production at two years of age. *PLoS One* 2012; 7 (11): e49315.
2. Fernandez L et al. The human milk microbiota: Origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res* 2013; 69: 1–10.
3. Bouskra D, Brezillon C, Berard M et al. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature* 2008; 456: 507–10.
4. Rook GA, Martinelli R, Brunet LR. Innate immune responses to mycobacteria and the downregulation of atopic responses. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3 (5): 337–42.
5. Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach J-F. The «hygiene hypothesis» for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol*. 2010; 160 (1): 1–9.
6. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiol Rev* 2010; 90: 859–904.
7. Mohseni MJ, Aryan Z, Emamzadeh-Fard S et al. Combination of probiotics and antibiotics in the prevention of recurrent urinary tract infection in children. *Iran J Pediatr* 2013; 23 (4):430–8.
8. Del Giudice MM, Leonardi S, Ciprandi G et al. Probiotics in childhood: allergic illness and respiratory infections. *J Clin Gastroenterol*. 2012; 46: 69–72.
9. Probiotics and prebiotics. Practice Guideline World Gastroenterology Organisation 2008; [http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/19\\_probiotics\\_prebiotics.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/19_probiotics_prebiotics.pdf)
10. С.В.Ильина. Пробиотики как иммуномодуляторы и их место в профилактике рецидивирующих инфекций дыхательных путей у детей// Педиатрия. №3. 2014. приложение consilium medicum. С. 2-33.
11. Maynard C.L., Elson C.O., Hatton R.D., Weaver C.T. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature*. 2012;489(7415):231–241. doi: 10.1038/nature11551.
12. Collins S.M., Surette M., Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(11):735–742. doi: 10.1038/nrmicro2876.
13. Goto Y., Ivanov I.I. Intestinal epithelial cells as mediators of the commensal-host immune crosstalk. *Immunol Cell Biol*. 2013;91(3):204–214. doi: 10.1038/icb.2012.80
14. Lavelle E.C., Murphy C., O'Neill L.A.J., Creagh E.M. The role of TLRs, NLRs, and RLRs in mucosal innate immunity and homeostasis. *Mucosal Immunol*. 2010;3(1):17–28. doi: 10.1038/mi.2009.124
15. Kamada N., Seo S., Chen G., Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(5):321–335. doi: 10.1038/nri3430
16. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. et al. The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:506–514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
17. Maldonado Galdeano C., Cazorla S.I., Lemme Dumit J.M., Vélez E., Perdigón G. Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System. *Ann Nutr Metab*. 2019;74(2):115–124. doi: 10.1159/000496426.
18. Famularo G., Moretti S., Marcellini S., De Simone C. Stimulation of immunity by probiotics. In: Fuller R. (ed.). *Probiotics: therapeutic and other beneficial effects*. Chapman and Hall, London; 1997.
19. Shah N.P. Functional cultures and health benefits. *Int Dairy J*. 2007;17(11):1262–1277. doi: 10.1016/j.idairyj.2007.01.014.
20. Guarner F., Malagelada J.R. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003;361(9356):512–519. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12489-0.
21. Clancy R. Immunobiotics and the probiotic evolution. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003;38(1):9–12. doi: 10.1016/S0928-8244(03)00147-0.
22. Spanhaak S., Havenaar R., Schaafsma G. The effect of consumption of milk fermented by *Lactobacillus casei* strain Shirota on the intestinal microflora and immune parameters in humans. *Eur J Clin Nutr*. 1998;52:899–907. doi: 10.1038/sj.ejcn.1600663.
23. Ezendam J., DeKlerk A., Gremmer E.R., van Loveren H. Effects of *Bifidobacterium animalis* administered during lactation on allergic and autoimmune responses in rodents. *Clin Exp Immunol*. 2008;154(3):424–431. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03788.x.
24. Хорошилова Н. В. Иммуномодулирующее и лечебное действие бифидо- и лактобактерий у детей с аллергическими заболеваниями и частыми респираторными инфекциями. *Вопр. совр. педиатрии*. 2013; 12 (5): 86-90.