

الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة المنارة

كلية الصيدلة

البروبيوتيك و الأمراض التحسسية

Probiotics and Allergic Diseases

إعداد

لانا يحيى قصابه

حلا بهاء الدين زلوط

إشراف

أ.د. زهير الشهابي

العام الدراسي

2022-2021



## الإهداء

لصاحبة الابتسامة الرقيقة الى من رافقتنا في هذه  
السنين إلى زهرة منارتنا

"الانسة مرام"

لمرشدتي لعميدتي لمن يفكر خارج الصندوق للشخص  
المحبوب والقريب ع القلب لمن يسعى دائماً للإرتقاء ب  
المستوى العلمي والأكاديمي للطلاب

"عميد كلية الصيدلة الدكتورة كندا درويش"

إلى الذين مهدوا لنا طريق العلم والمعرفة وحملوا  
أقداس رسالة في الحياة أساتذتي ودكاترتي الأفاضل  
ونخص بالشكر من جسد في سلوكه ملامح شخصية  
استثنائية يضع العلم فوق كل اعتبار مثلنا الأعلى

"الأستاذ الدكتور زهير الشهابي"

## المخلص

شكّلت أمراض الحساسية مشكلة عالمية على مدى العقود القليلة الماضية، حيث إن تأثير أمراض الحساسية على أنظمة الرعاية الصحية والمجتمع ملحوظ بشكل عام ويعتبر أحد أكثر الأسباب شيوعاً للأمراض المزمنة والمستشفوية. تؤدي القدرة الوظيفية للبروبيوتيك على تعديل نظام المناعة الفطرية/المكتسبة إلى بدء الاستجابات المناعية المخاطية/الجهازية. كذلك تؤدي ميكروبيوتا الأمعاء دور مفيد في هضم الطعام، تطوير جهاز المناعة، والتحكم بنمو الخلايا الظهارية المعوية وتمايزها. يتسبب وصف البروبيوتيك بحدوث تغيير ملحوظ في الميكروفلورا المعوية وينظم إفراز السيتوكينات، مستقبلات TLRs، جزيئات الإشارة وزيادة الاستجابات المعوية لـ IgA. بشكل عام ترتبط البروبيوتيك بانخفاض في الالتهاب عن طريق زيادة إنتاج البوتيرات، تحريض التحمل مع زيادة نسبة السيتوكينات مثل IL-4، IL-10/IFN- $\gamma$ ، Treg/TGF- $\beta$ ، تقليل مستويات الحمضات

في الدم والتعبير عن بروتين ميتالوبروتيناز-9 مما يساهم في تحسين  
أعراض الأمراض التحسسية.

## **Abstract**

Allergic diseases have been a global problem over the past few decades. The effect of allergic diseases on healthcare systems and society is generally remarkable and is considered as one of the most common causes of chronic and hospitalized disease. The functional ability of probiotics to modulate the innate/acquired immune system leads to the initiation of mucosal/systemic immune responses. Gut microbiota plays a beneficial role in food digestion, development of the immune system, control/growth of the intestinal epithelial cells and their differentiation. Prescribing probiotics causes a significant change in the intestinal microflora and modulates cytokine secretion, including networks of genes, TLRs, signaling molecules and increased intestinal IgA responses. In general, probiotics are associated with a decrease in inflammation by increasing butyrate production and induction of tolerance with an increase in the ratio of cytokines such as IL-4, IL-10/IFN- $\gamma$ , Treg/TGF- $\beta$ , reducing serum eosinophil levels and the expression of metalloproteinase-9 which contribute to the improvement of the allergic disease's symptoms.



## الفهرس

- 1.....مقدمة
- 4.....علاج الحساسة والعلاج المناعي للحساسة
- 5.....مزايا وعيوب العلاج المناعي والاستراتيجيات الجديدة لعلاج أمراض الحساسة
- 6.....دور الميكروبيوم
- 7.....البروبيوتيك
- 8.....تاريخ البروبيوتيك
- 12.....أمان البروبيوتيك
- 14.....تأثير الميكروبيوتا وتطور جهاز المناعة على أمراض الحساسة
- 19.....دور ميكروبيوتا الأمعاء في ظروف الحساسة
- 20.....الآليات الوظيفية للبروبيوتيك
- 20.....الوظائف الفيزيولوجية
- 23.....الوظائف المناعية
- 24.....تأثير البروبيوتيك على الأمراض التحسسية للجهاز التنفسي
- 25.....الربو التحسسي
- 27.....التهاب الأنف التحسسي
- 28.....دور الربو والتهاب الأنف التحسسي في تغيير ميكروبيوتا القناة الهضمية

31	وظائف البروبيوتيك في اضطرابات الحساسية.....
33	الدراسات البشرية لاستخدام البروبيوتيك في الربو.....
34	الدراسات البشرية لاستخدام البروبيوتيك في التهاب الأنف التحسسي.....
37	دور البروبيوتيك في الوقاية من التهاب الجلد التحسسي AD (Atopic Dermatitis).....
38	دور البروبيوتيك في الوقاية من الحساسية الغذائية.....
39	الاستنتاجات.....
41	المراجع.....

## مقدمة

شكلت أمراض الحساسية مشكلة عالمية على مدى العقود القليلة الماضية؛ حيث زاد انتشار الإكزيما (التهاب الجلد التأتبي)، الحساسية الغذائية والربو بشكل كبير خلال هذه الفترة خاصة في المجتمعات الغربية؛ ويُعتقد أن حوالي 20-30% من سكان الدول الغربية يعانون من نوع واحد على الأقل من أمراض الحساسية، وإن تأثير أمراض الحساسية على أنظمة الرعاية الصحية والمجتمع ملحوظ بشكل عام وهو أحد أكثر الأسباب شيوعاً للأمراض المزمنة والتواجد في المستشفيات. توصف أمراض الحساسية باستجابة مناعية غير كافية للخلايا المفاوية التائية المساعدة (T helper) Th2 للمستضدات البيئية أو الغذائية؛ ويؤدي تنشيط هذه الاستجابة إلى إفراز الإنترلوكينات IL-4، IL-5، IL-13 وإنتاج IgE نوعية للمؤرجات؛ كما يؤدي تحفيز استجابات السيتوكينات Th2 أيضاً إلى تثبيط فعالية Th1 بشكل أساسي عبر الإنترفيرون  $IFN-\gamma$  مما يساعد في الحفاظ على النمط الظاهري للحساسية. يخضع استقرار توازن Th1/Th2 للتعبير عن عوامل النسخ (Th2) GATA-3 و (Th1) T-bet.

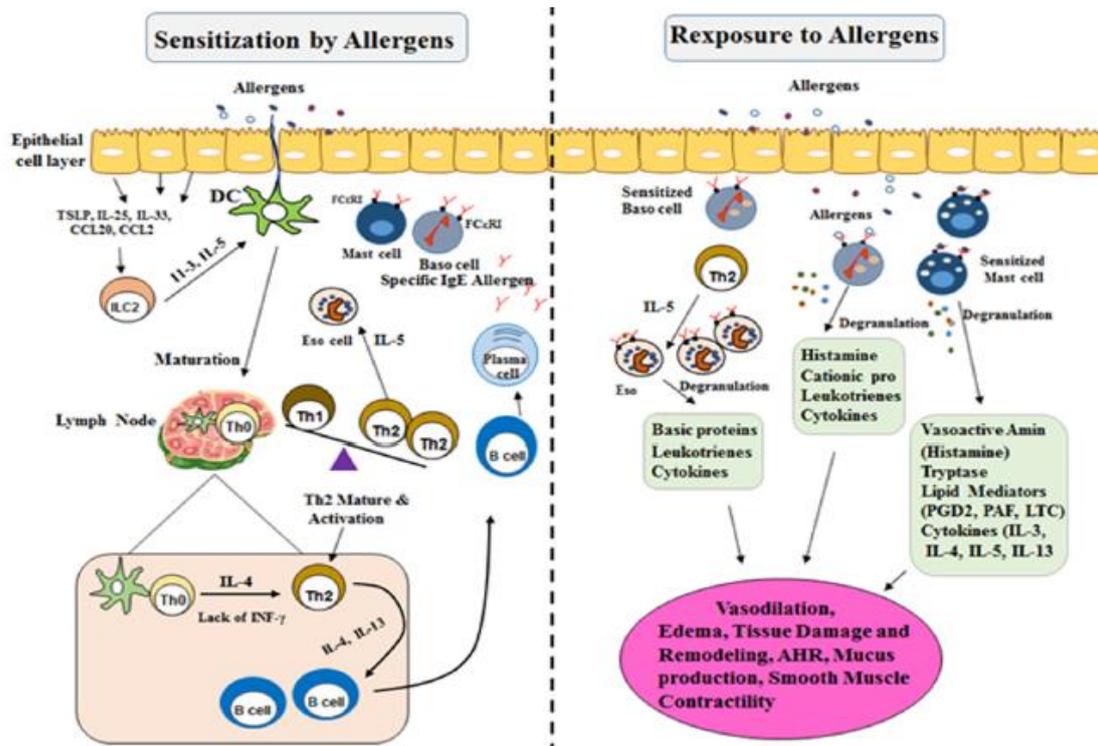
أظهرت العديد من الدراسات أنه بالنسبة المرضى الذين يعانون من الحساسية يرتبط عدد ووظيفة الخلايا التائية التنظيمية (regulatory T cells) Tregs بانخفاض الاستجابة المناعية، بينما تؤدي الطفرة في عامل النسخ Treg المسمى FoxP3 إلى تثبيط مناعي شديد، وإن الآليات التي تسبب أمراض الحساسية في الحياة المبكرة ليست مفهومة تماماً بعد. من الأفكار المعروفة والبارزة جداً تأثير الميكروبيوتا المعوية، حيث يرتبط تكوين وهيكل البكتيريا المتعايشة مع تطور جهاز المناعة. يمكن أن تؤثر هذه التفاعلات على نضج الجهاز المناعي، مما قد يؤدي إلى استجابات حساسية من النوع Th2، وبالمثل تعد الاستراتيجيات الوقائية أو العلاجية التي تستهدف الميكروبيوتا المعوية موضوع بحث علمي متزايد.

يتزايد انتشار أمراض الحساسية والربو في جميع أنحاء العالم لا سيما في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل، وتعتبر أمراض الحساسية شائعة عند الأطفال والمراهقين وتؤدي إلى ارتفاع تكاليف نظام الرعاية الصحية، فضلاً عن التأثير السلبي على نوعية الحياة. تشمل تعقيدات وشدة أمراض الحساسية التأق المهدد للحياة، الحساسية الغذائية، أنواع معينة من الربو، التهاب الأنف، التهاب الملتحمة، الوذمة الوعائية، الشرى، الأكزيما، اضطرابات الحمضات كالتهاب المريء بالحمضات، كما تستمر الحساسية للأدوية والحشرات في التصاعد خاصة عند الأطفال، الشباب والبالغون الذين يتحملون العبء الأكبر من هذه الاتجاهات. على الصعيد العالمي يعاني 300 مليون شخص من الربو وحوالي 200-250 مليون من الحساسية الغذائية، علاوة على ذلك يعاني عُشر السكان من الحساسية تجاه الأدوية و400 مليون من التهاب الأنف، ويبلغ معدل انتشار الربو في الولايات المتحدة حوالي 7%، إلا أن التهاب الأنف التحسسي (AR Allergic rhinitis) أكثر انتشاراً من الربو ويتراوح من 10% إلى 20% (500 مليون) في جميع أنحاء العالم ومن 10% إلى 40% في الولايات المتحدة.

يقال إن انتشار المرض التأتبي أخذ في الارتفاع في الولايات المتحدة وحول العالم على الرغم من أن المعدلات ربما استقرت في الآونة الأخيرة، وقد ذكرت الدراسة الدولية للربو والحساسية في الطفولة أن معدلات انتشار هذا المرض التأتبي مدى الحياة استقرت عند 20%؛ وإن هذا الاستقرار عبارة عن مزيج من زيادة كبيرة في انتشار المرض التأتبي في المكسيك، تشيلي، كينيا، الجزائر وجنوب شرق آسيا، مع انخفاضات في نيوزيلندا والمملكة المتحدة اللتين كانت بهما معدلات عالية في السابق.

قد تساهم زيادة التحضر في العالم النامي بزيادة حدوث أمراض الحساسية الهوائية في منطقة حضرية مقارنة بالمواقع الريفية، وقد أدت فرضية النظافة عن طريق الانتقال للعصر الصناعي/

التحضر إلى تقليل التعرض للميكروبات والعوامل المعدية (انحياز الجهاز المناعي بعيداً عن الاستجابة المناعية المتوسطة بـ Th1 تجاه Th2 في الحياة المبكرة على عكس المجتمعات الريفية). بالإضافة إلى ذلك تشمل عوامل الخطر الآخر للحساسية الهوائية التعرض لفترات طويلة وعالية لعث الغبار، الصراصير، مؤرجات القوارض، نمط الحياة والبدانة والتراكيز المرتفعة لملوثات الهواء (الشكل 1).



الشكل 1. الآليات المشاركة في ردود الفعل التحسسية. يعد التحسس تجاه مستضد معين شرط أساسي لظهور أمراض الحساسية، ويؤدي التمايز والتوسع في الأنواع الفرعية من خلايا Th2 إلى إنتاج السيتوكينات الالتهابية (IL-4، IL-5، IL-13)، وتوجه تبيديل فئة الغلوبولين المناعي IgE (immunoglobulin E) في الخلايا البائية وتجنيد وتنشيط الخلايا المحرزة للالتهابات في الأعضاء المستهدفة من الغشاء المخاطي. تحدث تفاعلات الحساسية عندما تتصالب المؤرجات مع IgE ويرتبط المعقد بمستقبلات FcεRI عالية الألفة على الخلايا البدنية والخلايا القاعدية. تقوم في المرحلة المبكرة من تفاعلات الحساسية بتنبيه الخلايا المناعية المحلية وتعرض تفاعلات التهابية عن طريق إفراز وسائط كيميائية، الليكوترينات والسيتوكينات؛ وتمثل إزالة تحبب الخلايا البدنية والخلايا القاعدية المتبوعة بالتهاب أكثر ثبات بأنها استجابة الطور المتأخر. تتضمن هذه الاستجابة المتأخرة توظيف الخلايا المستجيبة الأخرى effector cells ولا سيما الخلايا الليمفاوية Th2، الحمضات والخلايا القاعدية مما يساهم بشكل كبير في الأمراض المناعية للاستجابة التحسسية. تساهم هذه التنشيطات بحدوث الالتهاب وأعراض أمراض الحساسية.

في الاستجابة التحسسية يجب على الجهاز المناعي تحديد المواد المسببة للحساسية وتحريض استجابة مناعية ديناميكية، ويعد التحسس تجاه مستضد معين جزءاً أساسياً من الاستجابات المناعية للحساسية التي تتوسطها الخلايا الليمفاوية T غير البالغة وB، وبشكل رئيسي تقدم المؤرجات المتعرف عليها والمعالجة من قبل الخلايا العارضة للمستضد APC (antigen-presenting cells) إلى الخلايا التائية غير البالغة Th0. يرتبط تمايز الخلايا Th2 بالبيئة الخلوية الموضعية التي توفرها التفاعلات بين الظهارة، الخلايا التغصنية المقيمة DCs (dendritic cells) والعقد الليمفاوية الناحية. تشمل السيتوكينات الرئيسية المسؤولة عن الاستجابة التحسسية IL-4، IL-5 وIL-13، بالإضافة إلى الخلايا اللمفاوية الفطرية ILC-2 (innate lymphoid) التي قد تكثف وتحافظ على الالتهاب التحسسي الموضعي الموجهة بـ Th-2.

## علاج الحساسية والعلاج المناعي للحساسية

تتمثل الطريقة الأساسية والأفضل للوقاية من أعراض الحساسية بتجنب المواد المسببة للحساسية قدر الإمكان، ويتضمن ذلك إزالة مصدر المؤرجات من المنزل والأماكن الأخرى؛ كذلك يتوفر العديد من الأدوية الموصوفة طبياً الغير ضارة لتخفيف أعراض الحساسية. قد يسبب العلاج غير الدوائي لهؤلاء المرضى الحساسية وظهور مشاكل مؤلمة مثل التهاب الجيوب الأنفية أو إلتان أذني. تشمل أدوية الحساسية الستيروئيدات القشرية الأنفية، مضادات الهيستامين، مثبتات الخلايا البدنية والإبينفرين.

يتضمن العلاج الثالث العلاج المناعي كاستراتيجية علاجية مناسبة يتم اختيارها لبعض مرضى الحساسية، وتشمل أكثر أنواع العلاج المناعي شيوعاً حقن الحساسية allergy shots والعلاج المناعي تحت اللسان (sublingual immunotherapy) SLIT. تتضمن حقن الحساسية إعطاء حقن من المؤرجات بجرعة متزايدة بمرور الوقت، حيث يصبح الشخص بشكل تدريجي أقل

حساسية لهذا النوع من المؤرجات، ويمكن لحقن الحساسية أن تعمل بشكل جيد عند بعض الأشخاص الذين يعانون من الحساسية تجاه حبوب الطلع، الحيوانات الأليفة، الغبار، النحل أو غيرها من الحشرات اللادعة، بالإضافة إلى الربو؛ بينما لا تفيد حقن الحساسية عادةً للحساسية تجاه الطعام، الأدوية، الريش، خلايا النحل أو الأكزيما. تعتبر طريقة SLIT طريقة أخرى لعلاج بعض أنواع الحساسية بدون حقن، حيث يعطي أخصائيو الحساسية للمرضى جرعات صغيرة من المؤرجات تحت اللسان، حيث يحسن هذا التعرض تحمل المادة ويقلل الأعراض. بشكل عام يعتبر SLIT آمن وفعال إلى حد ما في علاج حساسية الأنف والربو، وتتوفر مضغوطات SLIT حالياً لعث الغبار والعشب. في حين أن حقن الحساسية آمنة إلى حد ما إلا أن هناك فرصة لحدوث رد فعل تحسسي شديد يهدد الحياة تجاه الحقن، لذلك يجب دائماً إعطاؤها في عيادة أخصائي الحساسية تحت المراقبة من أخصائي طبي.

## مزايا وعيوب العلاج المناعي والاستراتيجيات الجديدة لعلاج أمراض الحساسية

عندما لا تتمكن الأدوية الفموية من السيطرة على تفاعلات الحساسية، فقد تكون حقن الحساسية المعروفة باسم العلاج المناعي الحل لهذه المشكلة، وهناك العديد من الفوائد للمرضى الذين يتلقون حقن الحساسية كالأشخاص الذين لا يتحملون الأدوية الفموية. تعالج أدوية الحساسية الفموية أعراض الحساسية، بينما تعالج حقن الحساسية سبب تفاعلات الحساسية، وعندما ينجح العلاج المناعي يتعافى المرضى لأن الحقن بدلاً من أن تعالج الأعراض تعالج الأسباب الكامنة للحساسية، ولكن مثل الأنواع الأخرى من العلاجات الطبية فإن لإزالة التحسس عيوب أيضاً، وتشمل بعض العيوب الشائعة لهذا النوع من الحساسية ما يلي: لا يؤثر العلاج المناعي على جميع أنواع الحساسية، كما أنه ليس للحقن تأثير جيد على المؤرجات الشائعة مثل الحيوانات

الأليفة، حبوب الطلع والغبار، كذلك فإنها ليست فعالة في علاج الحساسية للطعام، بالإضافة إلى ذلك لا يمكن منع الحساسية من لدغات الحشرات أو لدغات العنكبوت باستخدام حقن الحساسية. تشمل ردود الفعل لدى بعض المرضى احمرار، تورم وفرط حساسية في موضع الحقن؛ كذلك تزيد حقن الحساسية من أعراض الحساسية عند البدء بنظام التسريب. بالنظر لأن حقن الحساسية نادراً ما تسبب الحساسية المفرطة، يجب على المرضى الانتظار 30 دقيقة في مركز العلاج لتقليل مخاطر الحساسية المفرطة.

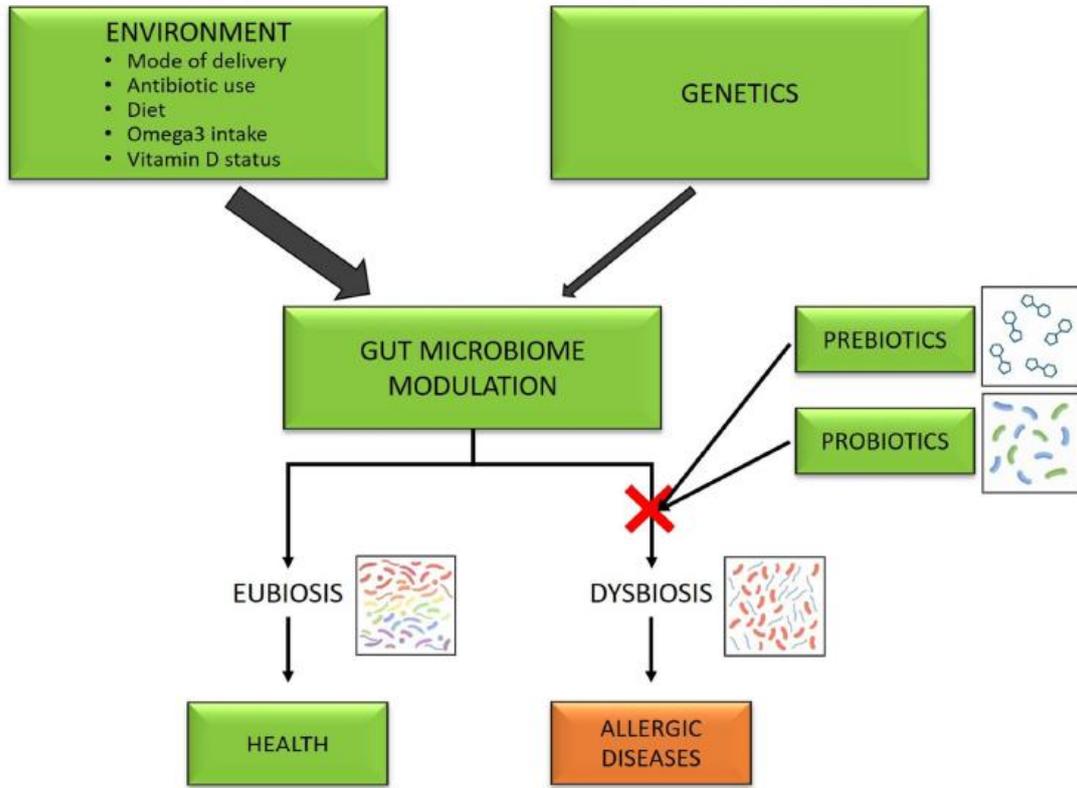
## دور الميكروبيوم

تعيش جميع النباتات، الحيوانات والبشر في ارتباط وثيق بالكائنات الميكروبية؛ وقد أظهر مشروع الميكروبيوم البشري أن جسم الإنسان يحتوي على تريليونات من الكائنات الحية الدقيقة التي تفوق عدد الخلايا البشرية بنسبة 10 إلى 1، وتشفر جيناتها بروتينات ضرورية لبقاء الإنسان على قيد الحياة. إن لدور الميكروبات أهمية خاصة في الجهاز الهضمي حيث تشارك في تفكيك البروتينات، الدهون والكاربوهيدرات إلى المونوميرات المناسبة للامتصاص؛ كما تشارك في اصطناع الفيتامينات وكذلك في تعديل المناعة؛ حيث عانت الفئران التي نشأت في ظروف خالية من الجراثيم من عجز في المناعة الفطرية والتكيفية مما يشير إلى أن الميكروبيوم قد يؤدي دور مهم في نضج جهاز المناعة للأطفال. علاوة على ذلك أظهرت الدراسات التجريبية على الفئران الخالية من الجراثيم أن تلك الفئران أصيبت بأمراض الحساسية بسهولة، وإن إعادة تدعيم الفئران حديثة الولادة بميكروبات تقليدية تحمي الحيوانات من أمراض الحساسية.

يلاحظ أفضل وصف للدور الوقائي للتعرض لمجموعة متنوعة من الميكروبات عند الأطفال الذين تمت تربيتهم في المزارع التقليدية، حيث لهؤلاء الأطفال معدل انتشار أقل بكثير للربو،

الحمى والحساسية مقارنة بالأطفال الذين نشأوا في المناطق الحضرية باستثناء الذين يتعرضون للميكروبات البيئية (أولئك الذين يقعون الكلاب في الداخل).

تعتبر الميكروبيوتا المعوية واحدة من أكثر الموضوعات التي تم التحقيق فيها في الأونة الأخيرة؛ حيث تمثل الميكروبيوتا البشرية مجتمعاً من البكتيريا المتعايشة، التكافلية والممرضة التي تعيش في جسم الإنسان وعليه مع المجتمع الأوسع وربما الأكثر أهمية في الأمعاء البشرية.



الشكل 2. ميكروبيوتا الأمعاء كهدف للوقاية من الأمراض الحساسية.

## البروبيوتيك

تُعرف البروبيوتيك على أنها كائنات حية دقيقة تمنح فوائد صحية للمضيف عند إعطائها بكميات كافية، ويعكس تاريخ الاستخدام الواسع للبروبيوتيك درجة أمانها العالية، ويسلط هذا الضوء على الدور المهم للميكروبات في تطوير جهاز المناعة ودورها المحتمل في الاضطرابات المناعية مثل الحساسية وأمراض المناعة الذاتية، التي تؤدي إلى خلل ميكروبيوم الأمعاء. يعود تحديد

واستخدام البروبيوتيك إلى أوائل القرن العشرين، وبشكل عام تحتاج بكتيريا البروبيوتيك إلى

مجموعة من المعايير لإحداث آثارها المفيدة:

- (1) مقاومة pH، الإنزيمات الصفراوية والهضم؛
- (2) منع ارتباط الممرضات والمستضدات الفموية بالخلايا الظهارية؛
- (3) زيادة احتمالية الفعالية البيولوجية عند البشر؛
- (4) التأثير المباشر على سمية البكتيريا، الفيروسات، الفطريات والطفيليات؛
- و(5) التحمل المناسب.

الجدول 1. بعض أنواع البروبيوتيك.

Genus	Species	Genus	Species	Other
<i>Lactobacillus</i>	<i>acidophilus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	<i>adolescentis</i>	<i>Bacillus cereus</i>
	<i>casei</i>		<i>animalis</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
	<i>crispatus</i>		<i>bifidum</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
	<i>fermentum</i>		<i>breve</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
	<i>gasseri</i>		<i>infantis</i>	<i>Escherichia coli</i> (strain Nissle 1917)
	<i>johnsonii</i>		<i>lactis</i>	<i>Lactococcus lactis</i>
	<i>paracasei</i>		<i>longum</i>	<i>Propionibacterium freudenreichii</i>
	<i>plantarum</i>			<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
	<i>reuteri</i>			<i>Streptococcus thermophilus</i>
	<i>rhamnosus</i>			
<i>salivarius</i>				

## تاريخ البروبيوتيك

منذ عدة آلاف من السنين أوصى العالم الروماني القديم Gaius Plinius Secundus Maior بالحليب المخمر لعلاج مشاكل الجهاز الهضمي، وقد ذكرى فوائد البروبيوتيك الموجودة في قشدة اللبن حتى في الكتاب المقدس. عزل Moro عام 1900 البكتيريا الأولى التي أنتجت حمض اللاكتيك *Bacillus acidophilus* التي سميت لاحقاً بـ *Lactobacillus acidophilus*، وقد كان

Ilja Iljic Mecnikov أول عالم أثبت فوائد ما يسمى بالبكتيريا المنتجة لحمض اللاكتيك المنتجة خاصة في الجهاز الهضمي، ففي فرضيته حول التسمم الذاتي ادعى أن جسم الإنسان مليء بالسموم والبكتيريا الممرضة من الطعام واقترح استهلاك بكتيريا حمض اللاكتيك الموجودة في الزبادي البلغاري لعلاج هذا الاضطراب، لاحقاً أصبحت البكتيريا المعزولة من الزبادي البلغاري مشهورة فيما بعد تحت اسم *Lactobacillus delbrueckii* السلالة البلغارية.

قام Henri Tiser من معهد Pasteur بعزل *Bifidobacterium bifidum* من براز الأطفال الذين يرضعون رضاعة طبيعية ونصح باستخدام هذه البكتيريا لعلاج الرضع المصابين بالإسهال؛ ثم اكتشف عالم الأحياء الدقيقة الفرنسي Anri Boulardii وعزل *Saccharomyces boulardii* التي كانت تستخدم في جنوب شرق آسيا منذ آلاف السنين لعلاج الكوليرا. على العموم تعتبر سلالة *Lactobacillus rhamnosus* GG واحدة من أكثر سلالات البكتيريا التي خضعت للأبحاث، وقد تم اكتشافها من قبل اثنين من العلماء Sherwood Gorbach وBari Goldin عام 1983. إن كلمة بروبيوتيك probiotic مشتقة من الكلمة اليونانية pro + bios وتعني "مدى الحياة" وقد استخدمت لأول مرة عام 1953 عندما وصف Kollath الإضافات الغذائية العضوية وغير العضوية الضرورية لعلاج سوء التغذية. ثم في عام 1965 وصف Lilly وStill البروبيوتيك على أنها مواد ينتجها ميكروب واحد من أجل تحفيز نمو ميكروب آخر على عكس مصطلح الصادات الحيوية.

عام 2001 حددت منظمة الصحة العالمية WHO (World Health Organization) البروبيوتيك على أنها ميكروبات حية يمكن أن يكون لها آثار إيجابية على الوظائف السليمة إذا استخدمت بطريقة وكميات مناسبة.

عام 2002 نشرت منظمة الأغذية والزراعة ومنظمة الصحة العالمية توصيات بشأن البروبيوتيك في الغذاء، وفي عام 2014 راجعت منظمة الصحة العالمية تعريف البروبيوتيك من حيث الاحتياجات لأدلة للفعالية السريرية لبعض سلالات البروبيوتيك. أما في الوقت الحاضر يتضمن التعريف المتعارف عليه عالمياً للبروبيوتيك: ميكروبات حية لها فوائد وآثار إيجابية على صحة الإنسان في حال استخدمت بكميات كافية. تم التخلي عن المفهوم القديم للتطور العقيم "في الرحم"، ووفقاً للدراسات الحديثة يبدأ استعمار أمعاء الجنين في الرحم في الغالب بالميكروبات الفموية والمهبلية والمعوية للأم. لا يكون أي من المشيمة أو السائل الأمنيوسي عقيماً حيث يتلقى الجنين جرعه الأولى من البروبيوتيك من تناول السائل الأمنيوسي.

تشمل العوامل الأكثر صلة قبل الولادة لتكوين ميكروبيوتا الأمعاء نظافة الأم وخاصة الأسنان، النظام الغذائي، العدوى واستخدام الصادات الحيوية؛ كذلك تشمل عوامل الفترة المحيطة بالولادة استخدام المضادات الحيوية أثناء الولادة، عمر الحمل، طريقة الولادة والطاقت الطبي في غرفة الولادة؛ بينما تشمل عوامل ما بعد الولادة: تماس جلد-جلد، الرضاعة الطبيعية، الحيوانات الأليفة، استحمام الأطفال بالإضافة إلى العوامل البيئية الأخرى. لتلخيص ما سبق إن للعوامل الخاصة بالأم وكذلك المشيمة دور رئيسي في تطوير الميكروبات المعوية الطفل، علاوة على ذلك يمكن لوجود البكتيريا الممرضة في السائل الأمنيوسي أن يؤدي إلى سلسلة من الاستجابة الالتهابية واصناع البروستاغلاندين الذي يؤدي إلى تقلص الرحم والولادة المبكرة.

توجد مجموعة كبيرة من الأدلة التي تدعم تنظيم المناعة عبر المشيمة أثناء الحمل، حيث تعبر الأجسام المضادة IgG للأم المحملة على سبيل المثال بالمكونات الميكروبية من الأم الحاجز بين الأم والجنين من خلال عملية فعالة من 13 أسبوعاً من الحمل، وتتقل مناعة منفعلة مؤقتة وتؤثر على نمو المناعة الفطري للجنين. في المقابل تفصل المكونات الخلوية بشكل عام بواسطة

المشيمة، ويحدث بعض التسرب في كلا الاتجاهين دون تفضيل تجاه نوع خلوي معين؛ وإن هذا التسرب الخلوي مهم وظيفياً لأن خلايا الأم المقيمة في الغدد الليمفاوية الجنينية تحفز الخلايا التائية التنظيمية الجنينية التي تثبط المناعة ضد الأم. يمكن أن يتم التواسط في تنظيم المناعة عبر المشيمة بالسيتوكينات والهرمونات من خلال المنتجات البكتيرية مثل الأحماض الدسمة قصيرة السلسلة أو عديدات السكاريد الشحمية LPS (lipopolysaccharides).

أظهرت Santner-Nanan وزملاؤها ارتباطاً قوياً بين خلايا Treg في الدم المحيطي بين الأم والجنين، في المقابل لم يكن هناك ارتباط كبير لخلية Treg بين الأب والجنين مما يشير إلى أن السياق المحدد للحمل أي البيئة المشيمية وليس التشابه الوراثي الفردي الأبوي الجنين هو المسؤول عن هذا الارتباط.

قد يؤدي IgG للأم دور رئيسي في التوسط في الارتباط بين ميكروبيوم الأم وتطور مناعة الجنين، ومن بين فئات الغلوبولين المناعي الخمسة يعتبر IgG للأم الضد الوحيد الذي يعبر المشيمة البشرية بشكل كبير، ويحدث النقل الفعال لـ IgG عبر مستقبل Fc الوليدي FcRn (neonatal Fc receptor) داخل خلايا الأرومة الغذائية المخلوية ST (syncytiotrophoblast) على سطح الزغابات المشيمية في المشيمة، وبمجرد ارتباطه بمستقبل FcRn، يتم تعبئة IgG في الجسيمات الداخلية وحمايته من التخرب حتى يفصل في الدورة الدموية للجنين.

يعتبر انتقال IgG من الأم إلى الجنين آلية مهمة تمنح الجنين مناعة خلطية منفعلة، بحيث يتم حماية الطفل بعد الولادة من العدوى بينما يتطور جهاز المناعة الخاص به؛ كذلك يؤدي IgG الأمومي النوعي لمسببات الحساسية أيضاً دوراً في تحريض التحمل المناعي عند الرضع. حتى وقت قريب كان انتقال IgG للأم أثناء الحمل مرتبطاً فقط بالمناعة الخلطية للجنين ولكن يوجد الآن دليل جيد على أن IgG للأم يؤدي أيضاً دور حاسم في التطور المناعي الفطري للجنين.

إن 61.1% من البكتيريا المعزولة من عقي الخدج (أقل من 33 أسبوع من الحمل) هي تلك المعزولة أيضاً من السائل الأمنيوسي، وينتمي معظمها إلى سلالات: Enterobacteria، Enterococcus، Lactobacillus، Photorhabdus و Tanarella. لوحظ أن لهذه البكتيريا علاقة سلبية مع عمر الحمل مما يشير إلى دورها المهم في البدء المبكر للولادة.

## أمان البروبيوتيك

إن جسم الإنسان مستعمر (بشكل رئيسي الجهاز الهضمي) بمقدار 10-100 تريليون ميكروب كالبكتيريا، العتائق، الفيروسات والميكروبات حقيقية النواة؛ ومن المعروف أن الجراثيم المعوية الأصلية تعتبر المساهم الرئيسي في الحفاظ على الفيزيولوجيا الطبيعية، التوازن المناعي وإنتاج الطاقة خلال الحياة، حيث تؤدي منتجات البروتين ومستقلبات هذه الميكروبات دوراً مهماً في تطوير واستتباب عدد من وظائف الجسم. نما الاتصال بين هذه الكائنات الحية الدقيقة والمضيفين طوال تطور الثدييات بأكمله، مما أدى إلى مجتمع ميكروبي معدي معوي مميز للبشر، وبشكل عام يبقى المجتمع الميكروبي مستقراً بمرور الوقت، علاوة على ذلك يمكن أن يؤثر النظام الغذائي والعوامل البيئية الأخرى على المجتمع الميكروبي. تتبرع المتعضيات المتعايشة بالإضافة إلى تثبيط غزو الكائنات الدقيقة الممرضة، بتخمير المواد غير القابلة للهضم؛ تساعد على امتصاص المعادن، إنتاج الفيتامينات، SCFAs والكربوهيدرات؛ وكذلك تنظيم الاستجابات الالتهابية والجهاز المناعي. قد يؤدي وجود خلل في الحفاظ على التوازن فيما بينه الجراثيم المتعايشة والمضيف الذي يخل بالاستتباب المعقد (يُعرف باسم الخلل الميكروبي dysbiosis) إلى مجموعة متنوعة من المتلازمات (مثل الاضطرابات المعوية، الاستقلابية والمناعية).

إن البروبيوتيك كائنات حية دقيقة تعتبر آمنة بسبب تاريخها الطويل في الأطعمة ومنتجات الألبان لأكثر من مائة عام؛ وتشمل البروبيوتيك الشائعة *Bifidobacterium*، *Lactobacillus*، بعض سلالات المكورات المعوية *Enterococcus* وأنواع *Saccharomyces* بشكل عام. نظراً لأن البروبيوتيك تؤثر على كل من أجهزة المناعة الفطرية والتكيفية، لم يتم الإبلاغ عن قلق نظري حول قدرة البروبيوتيك على تحفيز الاستجابة المناعية لدى بعض الأفراد مما قد يؤدي إلى المناعة الذاتية أو الالتهاب لأي شخص.

تعمل القناة الهضمية كحاجز شديد التمييز وعضو اتصال بين البيئة البكتيرية للمعدة والمضيف، لذلك فإن فشل هذا الاتصال بسبب فقدان الوظيفة الحاجزية أو فشل آليات التحمل قد ارتبط بالأمراض، وعادة ما تكون عدوى انتهازية عند بعض المرضى المؤهلين وتتطور إلى التهاب. بالإضافة إلى ذلك يجب أيضاً مراعاة وجود جينات مقاومة للصادات الحيوية القابلة للنقل التي تتضمن خطراً نظرياً للانتقال إلى مجموعة أقل أذية في المجتمع الميكروبي للأمعاء.

لذلك ترتبط سلامة البروبيوتيك بطبيعة الميكروب المحدد المقترح الاستخدام، الجرعة والمدة؛ وبشكل عام تشكل البروبيوتيك عند إعطائها بكميات مناسبة فائدة صحية للمضيف، وقد أصدرت وكالة أبحاث الرعاية الصحية والجودة (AHRQ) (Agency for Healthcare Research and Quality) بدعم من المعاهد الوطنية للصحة وإدارة الغذاء والدواء تقريراً حلل 622 دراسة وتجربة سريرية استخدمت كائنات حية من ستة أنواع (*Bifidobacterium*، *Lactobacillus*)، *Saccharomyces*، *Streptococcus*، *Enterococcus* و *Bacillus*) ولم يكشف عن أي دليل على زيادة المخاطر في تلك الدراسات.

بشكل عام يشمل تقييم سلامة البروبيوتيك مراعاة مجموعة متنوعة من العوامل:

- تاريخ العزل،

- التصنيف البروبيوتيك،
- مراقبة التلوث،
- نقص جينات مقاومة الصادات الحيوية القابلة للنقل،
- الوضع الفيزيولوجي للمستهلك،
- الجرعة وطريقة الإعطاء (عن طريق الفم أو غير ذلك)،
- نقص المواد المسببة للحساسية (على سبيل المثال بروتينات الألبان) لمرضى الحساسية.

#### الجدول 2. خصائص البروبيوتيك المثالي.

المزايا الوظيفية	الخصائص
مقاومة pH، والأنزيمات الهاضمة	البيئية الموضعية للجهاز الهضمي
منع ارتباط الممرضات أو مستضدات الطعام	الالتصاق بالخلايا الظهارية
سمية مباشرة للبكتيريا الممرضة، الفيروسات، الفطور والأوالي	الفعالية المضادة للميكروبات
جيدة التحمل	الأمان

#### تأثير الميكروبيوتا وتطور جهاز المناعة على أمراض الحساسية

يعد تقليل التعرض للمتعضيات الدقيقة في الحياة المبكرة أحد الآليات الرئيسية لزيادة انتشار أمراض الحساسية على مدى العقود القليلة الماضية، ويشار إلى هذا عادةً باسم "فرضية الصحة Health Hypothesis" التي استخدمها Strachan عام 1989. حالياً تمت الإشارة إلى تقليل التعرض للكائنات الدقيقة (زيادة حالات الحساسية) إلى عوامل مثل النظام الغذائي، استخدام الصادات الحيوية، التمنيع، الأسرة والتحسينات الصحية. تمثل الميكروبيوتا الهضمية كمية كبيرة من التلوث الجرثومي لنمو الرضع، ويوجد أكثر من  $10^{15}$  من المتعضيات الدقيقة التي تحتوي على 1000 نوع مختلف مستعمرة في الجهاز الهضمي، وفي ظل الظروف الطبيعية تؤدي هذه البكتيريا دوراً مفيداً في هضم الطعام، تطور ونمو جهاز المناعة، التحكم في الخلايا الظهارية المعوية ونموها وتمايزها؛ كذلك تؤدي البكتيريا المتعايشة أيضاً دوراً مهماً في تخمير الألياف

الغذائية بالإضافة إلى الفيتامينات الأساسية، ويتم إطلاق كمية كبيرة من الأحماض الدسمة قصيرة السلسلة (short-chain fatty acids) SCFAs. يحدث استعمار البكتيريا المتعايشة مباشرة بعد الولادة وخلال السنوات الأولى من العمر، ويتأثر اكتساب الميكروبيوتا المعوية بنوع الولادة، الميكروبيوتا الأمومية، العوامل الوراثية، الرضاعة الطبيعية وعوامل بيئية أخرى.

تتمثل إحدى الوظائف المهمة للميكروبيوتا المعوية بالمساهمة في تطوير جهاز المناعة، حيث يساعد التحفيز المستضدي بعد اكتساب الميكروبيوتا على تنظيم جهاز المناعة من خلال نمو الأنسجة اللمفاوية المرتبطة بالأعضاء GALT (gut-associated lymphoid tissue) والاستجابات المسببة للتحمل للمستضدات غير الضارة كالطعام. يتم إجراء هذه الاستجابات عن طريق أخذ العينات والكشف الأولي عن المستضدات بواسطة الخلايا الظهارية المعوية والخلايا المناعية الذاتية من خلال مستقبلات التعرف على الأنماط PRRs (pattern recognition receptors). ترتبط هذه المستقبلات بالأنماط الجزيئية المرتبطة بالمرضات PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) التي يتم التعبير عنها بواسطة الكائنات الحية الدقيقة. تشمل PAMPs حمض الليبوتيكويك على البكتيريا موجبة الغرام وعديد السكاريد الشحمي على البكتيريا سالبة الغرام. يحرض تحديد PAMPs بواسطة PRR مثل المستقبلات الشبيهة بالتول TLR (toll-like receptor) TLR2 وTLR4 إشارات تحدد نوع الاستجابة المناعية، ويؤدي إلى تكوين مجموعة من الوظائف التنظيمية والتنفيذية من قبل DC، خلايا Treg، الكيموكينات والسيتوكينات.

أكدت دراسة الفئران الخالية من الجراثيم GF (germ-free) الدور الرئيسي للميكروبيوتا ومستضداتها في تطوير GALT والاستجابات المناعية غير الكافية، وقد أظهرت العديد من الدراسات أن فئران GF قد قلت بشكل كبير من عدد الخلايا الليمفاوية داخل الظهارة، لطاخات payer ضمن المراكز جرثومية غير المكتملة، وتنتج عدداً أقل من أضداد IgA بواسطة خلايا

البلازما في مناطق الصفيحة المخصوصة lamina propria للجهاز الهضمي (التي هي في الواقع منطقة GALT التنفيذية). يمكن أن تساعد استعادة أنواع مختلفة من الأنواع الميكروبية في إعادة بناء وظيفة GALT في هذه الفئران، بالإضافة إلى تطوير ونمو جهاز المناعة؛ بالإضافة إلى ذلك لا يلاحظ في فئران GF تحمل للمستضدات الموصوفة بسبب نقص الخلايا Treg، لكن يؤدي الإعطاء الفموي للمتعضيات الدقيقة إلى استقرار التحمل.

بالإضافة لما سبق تعتبر الأمعاء الموقع الرئيسي للتفاعل بين الجهاز المناعي للمضيف والميكروبات المتعايشة والممرضة خلال السنوات الأولى من العمر، حيث تتشكل المناعة بواسطة الجراثيم المتعايشة. من بداية الحياة فصاعداً تستعمر الميكروبات الأسطح المخاطية للجسم وبالتالي تؤدي إلى إنشاء آليات استتباب مناعي وآليات دفاع، وتكشف الأدلة أن عائلة الخلايا اللمفاوية البدئية ILCs (innate lymphoid cells) التي توجد بشكل أساسي في الأنسجة المخاطية، ضرورية للحفاظ على الوظيفة الحاجزية وكذلك في بدء الاستجابة المناعية المناسبة عند العدوى المسببة للأمراض، ويبدو أن تكوين الخلايا المحفزة للأنسجة اللمفاوية LTi (lymphoid tissue inducer cells) في وقت مبكر مستقل عن وجود الميكروبات المتعايشة. ثبت أن المكونات الغذائية للأم مثل حمض الريتينويك RA (retinoic acid) ضرورية للحفاظ على مجموعة خلايا LTi أثناء نمو الجنين.

تنتقل رباطات مستقبلات AhR (Aryl hydrocarbon) التي تنتجها الميكروبيوتا الأمومية إلى النسل بعد الولادة من خلال الحليب وتزيد بشكل دائم العدد المطلق لـ NKp46 + ILC3s في الصفيحة المخصوصة للأمعاء الدقيقة للنسل ابتداءً من اليوم 14 بعد الولادة. على أية حال تخضع هذه الحقيقة للجدل حيث أظهرت دراسات أخرى تأثيراً سلبياً للميكروبيوتا المفقودة على مجموعات فرعية مختلفة من ILC3. تشمل الرباطات الطبيعية لـ AhR ناهضات مشتقة من الخضروات

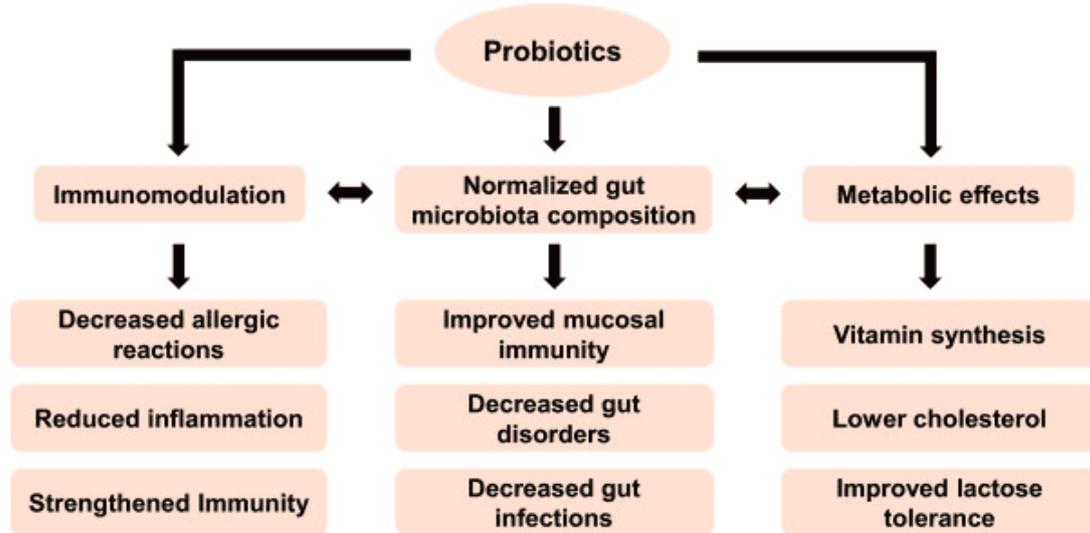
الصليبية في النظام الغذائي بالإضافة إلى الإندولات التي تنتجها أعضاء الميكروبات. من المحتمل أن نتوقع أن رباط AhR المستمدة ليس فقط من الميكروبيوتا الأمومية ولكن أيضاً من الميكروبيوتا الذاتية للنسل تساهم في استتباب مجتمع ILC هذا. في حين أن T-bet حرض التنظيم بالزيادة لمستقبلات الخلايا القاتلة الطبيعية (NCRs) (NK cell receptors) على ILC3 (3) innate lymphoid cells) كان يعتمد على وجود الميكروبات المتعايشة كما هو موصوف أعلاه، فقد تم منع تعبير ROR $\gamma$ t في ILC3s + NCR وتم منع تحولها إلى نمط ظاهري يشبه ILC1 في فئراستعمرة مقارنة مع فئران GF. لم يتم التحقيق بالتفصيل في دور الجراثيم في تمايز الخلايا ILC1 وNK خلال الحياة المبكرة.

اقتُرحت دراسة أن استعمار الأمعاء الوليدية يحرض عبر استعمار الميكروبيوتا بعد الولادة حيث يبدو أن هذه المجموعة الفرعية غائبة في أمعاء الجنين، بالإضافة إلى ذلك فقد أظهرت أن لهذه المجموعة الفرعية ILC1 القدرة على التمايز إلى ILC3 معبرة عن ROR $\gamma$ t (retinoid orphan receptor gamma t) خلال مرحلة البلوغ بوجود IL-23 وRA، ويتم تنظيم الأخير جزئياً بواسطة الميكروبيوتا المتعايشة. تأثرت المجموعات الفرعية ILC1 وILC2 أكثر من غيرها بغياب الميكروبيوتا المتعايشة واكتسبت نمطاً ظاهرياً يشبه إلى حد كبير مجموعات ILC3 الفرعية. في الختام في حين يبدو أن ILC3s تتأثر بشكل أساسي بالإشارات الميكروبية خلال الحياة المبكرة، فإن ILC2s وILC1s تتشكل أكثر من خلال الكائنات الحية الدقيقة خلال مرحلة البلوغ.

تحفز IL-1 $\beta$  المحرصة بالميكروبيوتا أيضاً إطلاق عامل تحفيز مستعمرة الخلايا الحبيبية GM-CSF (granulocyte monocyte colony-stimulating factor) بواسطة ILC3، الذي يعزز بدوره البالعات أحادية النواة لإنتاج مكونات تنظيمية مثل IL-10 وRA؛ حيث أن هذا الأخير مهم

لتعزيز تمايز الخلايا التائية التنظيمية (regulatory T-cell) Treg والتوسع في الأمعاء لضمان الاستتباب المعوي.

بينما تتأثر وظيفة ILC بالميكروبيوتا المتعايشة، يمكن أن تؤثر ILCs نفسها على الخلايا المناعية التكيفية التي بدورها تساعد في الحفاظ على تبايض مضيف-ميكروبات تحت السيطرة. كانت إزالة الخلايا التائية النوعية للميكروبيوتا مهمة جداً لمنع الالتهابات المعوية الجهازية والعفوية منخفضة الدرجة. أظهرت دراسة مستقلة أنه يمكن تنشيط ILC3s الطحالية المعبرة عن MHC-II وليس المعوية من خلال IL-1b المشتقة من الميكروبيوتا للتعبير عن جزيئات المحفز المشترك وبالتالي توجيه استجابات خلايا CD4 + T والخلايا B في الجسم الحي. في حين أن تنوع الكائنات الحية الدقيقة وتكوين الفصيلة لم يتغير بغياب ILC3s، فقد أظهرت هذه الفئران مستويات أعلى من البكتيريا الخيطية المجزأة (segmented filamentous bacteria) SFB وكذلك أنواع المطثيات. أظهرت دراسة أن تعبير Id2 في ILC3 كان مهماً لتوليد IL-22 الذي حافظ على ميكروبيوتا صحية أظهرت مقاومة استعمار مبكرة لـ *Citrobacter rodentium*.



الشكل 3. أدوار البروبيوتيك.

## دور ميكروبيوتا الأمعاء في ظروف الحساسية

كما ذكرنا فإن الميكروبيوتا المعوية هي الكائنات الحية الدقيقة الطبيعية التي تستعمر الأمعاء البشرية في علاقة تكافلية مع الجسم وتكون متنوعة ووافرة، وتوجد أدلة على أن أكثر من 50 مرض يرتبط بخلل الميكروبيوم في الأمعاء مثل العديد من الأمراض المعدية، أمراض الكبد، الأورام الخبيثة المعدية المعوية، اضطرابات الاستقلاب وأمراض الحساسية. يؤثر استعمار الميكروبيوتا المعوية في وقت مبكر من الحياة على الحالة المناعية أثناء الطفولة وقد يؤدي عدم تنظيم الأمعاء الدقيقة المبكرة بسبب عوامل مختلفة (طريقة الولادة وممارسات التغذية .... الخ) إلى تعطيل الآليات التنظيمية الاستتبابية بين خلايا Th2/Th1 التي بدورها قد تؤثر سلباً على تطور القدرة على التحمل المناعي وقد تؤدي في النهاية إلى تنشيط عملية الحساسية، وتزيد من خطر الإصابة بالحساسية وبالتالي تحفز أمراض الحساسية وتؤدي إلى تفاقمها.

تلعب الجراثيم المعوية دوراً مهماً في عملية نضج جهاز المناعة بعد الولادة وخاصة في التحمل المناعي، ولقد وجد أن الفئران الخالية من الجراثيم فشلت في إحداث التحمل المناعي المتوسط بـ Th2، في حين تطور التحمل المناعي الفموي بعد إعادة تكوين الميكروبيوتا المعوية. يتم التوسط في دور ميكروبيوتا الأمعاء في تطور المناعة بواسطة TLR2 عبر DCs. بالإضافة إلى ذلك تلعب الخلايا التائية التنظيمية دور تنظيمي رئيسي في التحمل المناعي، ويمكن للميكروبيوتا المعوية ومستقلباتها تحفيز الخلايا التائية التنظيمية والمشاركة في إحداث التحمل المناعي للغشاء المخاطي. كذلك يمكن للميكروبيوتا المعوية أن تعزز أيضاً التأثير الحاجزي المخاطي عن طريق تحفيز إفراز sIgA. تحمي الميكروبيوتا المعوية المضيف من ردود الفعل التحسسية من خلال التأثير على كل من المناعة الذاتية والتكيفية.

تؤثر الاضطرابات في ميكروبيوتا الأمعاء أيضاً على تطور التحمل المناعي في الغشاء المخاطي في الجهاز التنفسي، وقد ذكر Gill وزملاؤه العلاقة بين المناعة الرئوية، الجهاز المناعي المخاطي ومجموعة الميكروبيوتا المعوية: تؤدي التغيرات في ميكروبيوتا الأمعاء إلى تغيرات في الاستجابة المناعية مما يؤثر على تطور الجهاز المناعي، الأمر الذي بدوره يؤثر على الاستجابة المناعية في الأعضاء المخاطية البعيدة (على سبيل المثال الرئة، الأمر الذي يؤدي لاحقاً إلى حدوث الالتهاب الرئوي)؛ شذوذات في جهاز المناعة، تؤثر بدورها على تركيبية ميكروبيوتا الأمعاء، وبالتالي على الاستجابة المناعية للجهاز المخاطي البعيد وتؤدي إلى اختلال التوازن المناعي في الرئتين. يمكن للميكروبيوتا المعوية أن تعزز المناعة الرئوية وتزيل الممرضات الرئوية من خلال الفلورة ومستقبلاتها، مما يقلل من تطور الأمراض الرئوية؛ على العكس من ذلك يمكن أن تؤثر أمراض الرئة على التركيب الهيكلي وتنوع الجراثيم المعوية مما يتسبب في الأعراض المعوية المقابلة. يشير الطب الحديث إلى التفاعل بين الأمعاء والرئة على أنه "المحور المعوية الرئوي"، ويساعدنا هذا المحور على فهم العلاقة بين ميكروبيوتا الأمعاء وأمراض الحساسية بشكل أفضل.

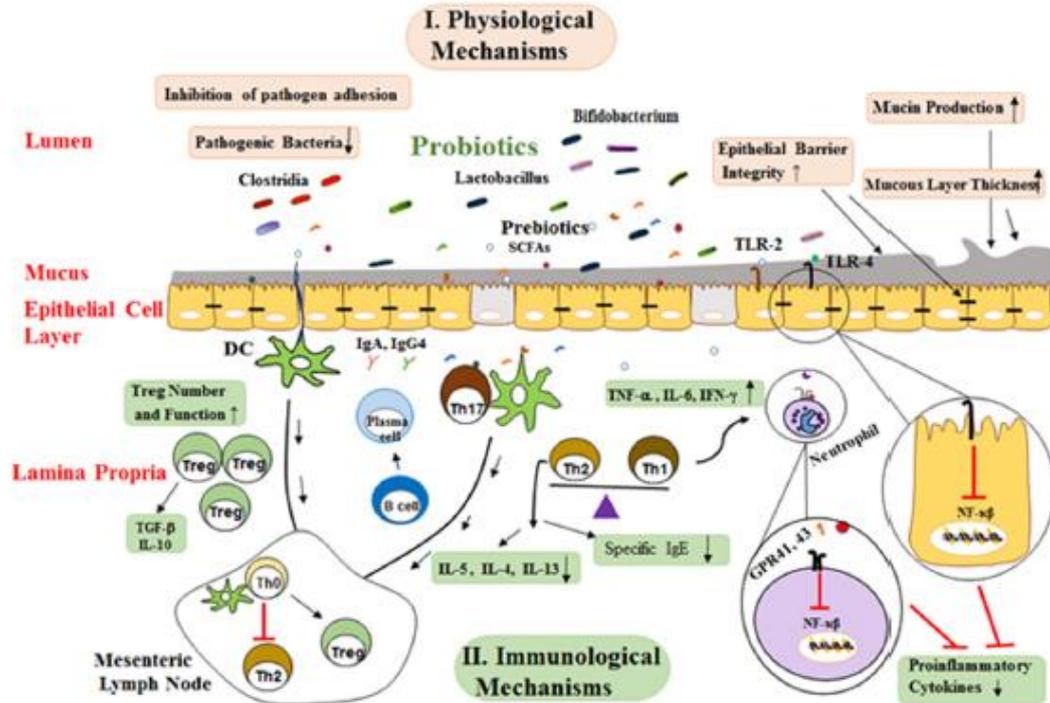
### الآليات الوظيفية للبروبيوتيك

تسبب البروبيوتيك تأثيرات مفيدة للمضيف من خلال عدة آليات تنقسم إلى أقسام فيزيولوجية ومناعية.

### الوظائف الفيزيولوجية

إن البروبيوتيك قادرة على تعديل الميكروبيوتا المعوية، وفي هذا الصدد أظهرت الدراسات أن مكملات البروبيوتيك مثل LGG (*Lactobacillus rhamnosus* GG) أو *Lactobacillus casei*، قادرة على تعديل الميكروبيوتا المعوية حيث تخفض من البكتيريا الممرضة وعلى العكس زيادة

مستوى *Bifidobacteria* المفيدة لحدِيثِي الولادة المصابين بالحساسية؛ وتشمل هذه التغيرات الفيزيولوجية المحدودة pH المناسب لنمو وتكاثر هذه البكتيريا. يمكن أن تمنع البروبيوتيك أيضاً الغزو من خلال التنافس مع الكائنات الحية الدقيقة الأخرى للارتباط بالخلايا الظهارية للمضيف. يؤدي العلاج باستخدام *Bifidobacteria* و *Lactobacilli* لحدِيثِي الولادة إلى تعديل الميكروبيوتا المعوية في السنوات الأولى من حياة الوليد، كما يحفز نمو البكتيريا المفيدة الأخرى ومنتجاتها في البشر والأنواع الأخرى. يمكن أن يؤثر تعديل الاستعمار ببكتيريا البروبيوتيك على الوجود المطول لمرضات الضارة في لمعة الأمعاء وبالتالي يسهل تطهيرها من قبل جهاز المناعة، بالإضافة إلى ذلك تمنع بعض هذه السلالات نمو الممرضات البكتيرية عن طريق إنتاج البكتريوسين (المبيد الجرثومي)، وعلى سبيل المثال تثبط المبيدات الجرثومية التي تنتجها *Lactobacillus acidophilus* نمو بكتيريا *Listeria monocytogenes* (الشكل 4).



الشكل 4. الآليات المحتملة التي من خلالها تؤثر البروبيوتيك على أمراض الحساسية. تنقسم هذه الآليات عموماً إلى مجموعتين من آليات: الفيزيولوجية والمناعية. تعمل SCFAs المرتبطة بـ GPRs المختلفة و TLR-2/TLR-4 على تنشيط العديد من مسارات الإشارات.

I. تشمل الآليات الفيزيولوجية: (a) تخلق البروبيوتيك ظروفاً تنافسية وتمنع الالتصاق البكتيري بالطبقة المخاطية، (b) تعزيز سلامة الحاجز الظهاري وتحسين الوظيفة الحاجزية، (c) يمكن أيضاً زيادة إنتاج المخاط عن طريق البروبيوتيك التي تحفز الخلايا الكأسية مما يؤدي إلى تنشيط التعبير الجيني للميوسين وبالتالي تغيير حالة الاستعمار والاستمرارية.

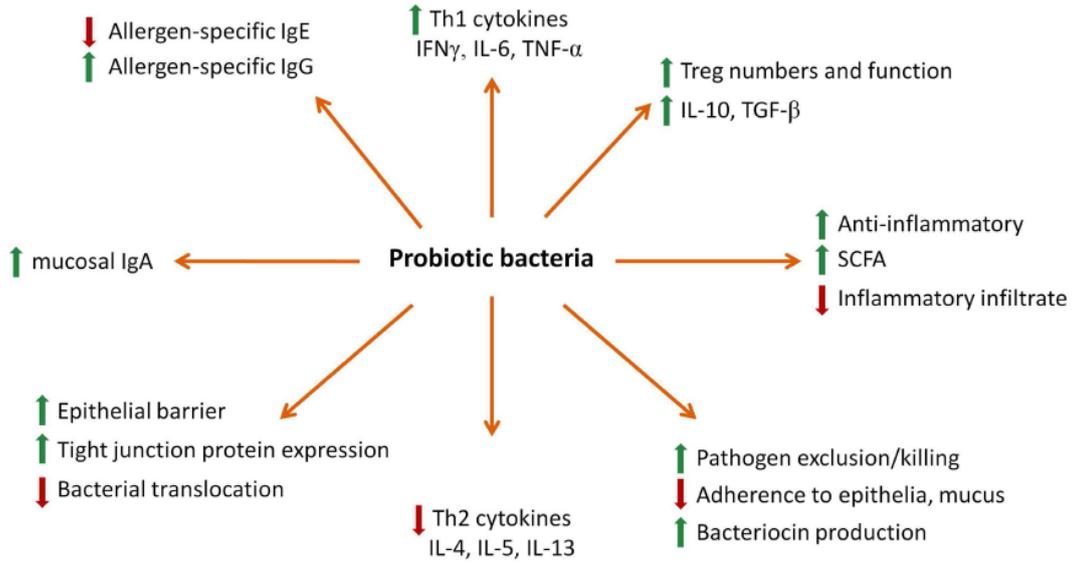
II. الآليات المناعية: (a) تؤثر البروبيوتيك بشكل مباشر وغير مباشر على الخلايا الظهارية وتعديل مسارات الإشارات التي تؤدي إلى تقليل التعبير عن السيتوكينات الالتهابية عن طريق تثبيط إشارات NF-kB، (b) يشمل الوضع الأساسي لعمل البروبيوتيك استعادة توازن السيتوكينات Th1/Th2 وتعزيز سيتوكينات Th2 (IL-4، IL-5، IL-13)، (c) قد تؤدي البروبيوتيك مع منتجاتها إلى تحفيز تمايز Treg، تحريض CD4+ Treg و Foxp3+ وإنتاج TGF-β و IL-10، (d) تغير البروبيوتيك السيتوكينات من خلال التأثير على الخلايا الغصنية وبالتالي تزيد من إنتاج إفراز IgA و IgG4 من الخلايا البائية وتقلل IgE النوعي للحساسية المتحرر من الخلايا البائية.

من الآليات الوظيفية الأخرى للبروبيوتيك تأثيرها على سلامة الحاجز الظهاري وتنظيم التعبير عن البروتينات التي تشارك في الموصلات المحكمة tight junctions وإفراز المخاط؛ وقد أدى العلاج بـ *Streptococcus thermophilus* و *Lactobacillus acidophilus* إلى زيادة مقاومة الطبقة الظهارية وكذلك فسفرة البروتينات المشاركة في الموصلات الضيقة الخلوية مثل الأكتينين actinin و occludin. تطلق البروبيوتيك أيضاً كمية كبيرة من SCFAs أثناء تخمير الألياف الغذائية وتحرض فعالية قوية مضاد للالتهابات، وتعد البوتيرات واحدة من هذه SCFAs التي تشارك في تعديل التعبير عن بروتينات الموصلات المحكمة مثل cingulin، Zo و occludin التي تعمل على تحسين سلامة الحاجز الظهاري. تعتبر الأسيتات أحد SCFA الأخرى، ولها تأثيرات مفيدة في النماذج الحيوانية من خلال تقليل الالتهاب في الربو والتهاب القولون. تتداخل العدلات مع آثارها المضادة للالتهابات من خلال العمل عبر المستقبلات المقترنة بالبروتين G (GPR 41، 43) التي يمكن من خلالها الارتباط بـ SCFAs. يتم تحقيق هذه التأثيرات لـ SCFAs عن طريق تعديل إشارات NF-kB وفعالية شبكة السيتوكينات الخاصة بها، كما يبدو أيضاً أن لـ

SCFAs القدرة على تثبيط histone-deacetylase وتغيير بنية ووظيفة الكروماتين وبالتالي تؤثر إشارة downstream على التعبير الجيني الشكل 4.

## الوظائف المناعية

يمكن أن يؤدي تنشيط مستقبلات TLRs بواسطة الكائنات الحية الدقيقة إلى استجابات مناعية لها تأثيرات مخاطية وجهازية، حيث تقلل *Lactobacillus* الاستجابات المحرصة للالتهابات من خلال تنظيم إشارات NF- $\kappa$ B، كذلك تعدل بكتيريا البروبيوتيك أيضاً نضج DCs تجاه السيتوكينات المضادة للالتهابات مثل IL-10. يمكن لـ DCs المشتقة من الوحيدات البشرية المعالجة بالبروبيوتيك في المزرعة إطلاق IL-10 الذي يسبب تمايز الخلايا Treg وبقائها على قيد الحياة، لقد ثبت أن *B. longum* و *B. animalis* تحفز إطلاق IFN- $\gamma$  و TNF- $\alpha$  من DCs، بينما يمكن لـ *B. bifidum* فقط تنشيط خلايا Th17 من خلال إطلاق IL-17. تشير الدلائل الكافية إلى أن توازن Th1/Th2 يتم تعديله بواسطة البروبيوتيك، وبالتالي منع الأمراض الالتهابية مثل الحساسية. قللت خلايا الدم المحيطية أحادية النواة (PBMCs Peripheral blood mononuclear cell) من مرضى الحساسية المعزولة في الزجاج مع العديد من بكتيريا حمض اللاكتيك (*L. plantarum*، *L. lactis*، *L. casei* و *Lactobacillus GG*) قبل التحريض بعث غبار المنزل، من استجابات Th2 التي تتميز بتقليل إنتاج IL-4 و IL-5. يقلل كل من LGG و *B. lactis* من أعراض الحساسية لنماذج الفئران المصابة بالربو عن طريق تحفيز إفراز TGF- $\beta$  (الشكل 4).



الشكل 5. ملخص التأثيرات الحيوية للبروبيوتيك.

## تأثير البروبيوتيك على الأمراض التحسسية للجهاز التنفسي

تشمل أمراض الجهاز التنفسي التحسسية الربو التحسسي (allergic asthma) AA والتهاب الأنف التحسسي (allergic rhinitis) AR، كما يعد الربو أحد أكثر الأمراض المزمنة غير المعدية شيوعاً. يتمثل التوصيف الأساسي لـ AA بالتهاب مجرى الهواء ويتضمن انسداد مجرى الهواء العكوس. تتضمن التظاهرات الرئيسية لـ AR تورم الغشاء المخاطي للأنف، زيادة النفاذية الوعائية والإفرازات المائية. من الجدير بالذكر إن طبيعة مجرى الهواء العلوي والسفلي تجعل AA مرتبطاً بـ AR، حيث أن AR أحد أمراض مجرى الهواء التحسسي الشائعة المرتبط بـ AA التحسسي، وقد كان الانتشار العالمي لـ AR بين الأطفال 2-25% و 10-40% بين البالغين.

إن AA و AR عبارة عن استجابات متواسطة بـ IgE، ولا يعد الخلل الميكروبي لمجرى الهواء فقط مرتبطاً بـ AA و AR، ولكن قد يكون هناك أيضاً خلل بيئي مشابه في ميكروبيوتا الأمعاء؛ حيث تبدأ الميكروبيوتا البشرية من الفم وتعبّر المريء، ثم المعدة، الأمعاء الدقيقة والقولون وتصل أخيراً إلى المستقيم. تبلغ مساحة سطح توزع الميكروبيوتا في جسم الإنسان 150-200 متر مربع مما يوفر فرصة للاستعمار الميكروبي أو المرور العابر. توجد البكتيريا في أجزاء كثيرة من جسم

الإنسان بشكل أساسي على الأسطح الخارجية والداخلية، وتتواجد الغالبية العظمى من البكتيريا المتعايشة في القولون حوالي  $10^{14}$  بكتيريا، يليه الجلد حوالي  $10^{12}$  بكتيريا، وينتشر أقل من  $10^{12}$  من البكتيريا في باقي أنحاء الجسم.

يرتبط الربو بميكروبيوتا الأمعاء، وقد كشفت الدراسات انخفاض *Veillonella*، *Lachnospira*، *Rothia* و *Faecalibacterium* في عينات البراز من الأطفال الكنديين بعمر 3 أشهر والمعرضين لخطر الإصابة بالربو. علاوة على ذلك أظهر التحليل الوظيفي للمجتمع البكتيري أن مسار LPS للاصطناع الحيوي قد انخفض لميكروبيوتا الأطفال المعرضين لخطر الإصابة بالربو، ووجدت الدراسة أن تركيب *Proteobacteria*، *Bacteroidetes* و *Actinobacteria* في التهاب الأنف التحسسي قد انخفض، وبالتالي قد يكون تنظيم الجراثيم المعوية طريقة فعالة لعلاج AA و AR.

## الربو التحسسي

يعد AA أكثر أمراض الحساسية التنفسية شيوعاً في التجارب السريرية، حيث يعرف على أنه التهاب مزمن يصيب الشعب الهوائية التي تتضمن العديد من الخلايا والمكونات الخلوية مثل الخلايا البدينة، الحمضات والخلايا الليمفاوية. إن الفيزيولوجيا المرضية للربو معقدة، والعديد من الجوانب غير مفهومة جيداً. على العموم يمثل الربو مشكلة صحية عالمية خطيرة تؤثر على الناس من جميع الأعمار، ويتزايد انتشاره في العديد من البلدان خاصة بين الأطفال. على الرغم من الانخفاض في حالات الاستشفاء والوفيات الناجمة عن الربو في بعض البلدان، إلا أنه لا يزال يشكل عبئاً غير مقبول على نظام الرعاية الصحية والمجتمع، وخاصة الآثار المدمرة لربو الأطفال على الأسر.

يصيب المرض حوالي 300 مليون شخص في جميع أنحاء العالم ويمكن أن يرتفع إلى 400 مليون بحلول عام 2025، مما يؤثر على 15% من الأطفال والمراهقين في العالم. ينتج الربو عن مجموعة من العوامل الوراثية والبيئية غير المفهومة جيداً، وقد حددت الدراسات بشكل منهجي تأثيرات تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة SNPs (single nucleotide polymorphisms) على وجود الربو في مرحلة الطفولة عن طريق الارتباط على نطاق الجينوم، وتم تمييز أكثر من 317000 SNPs في DNA من 994 مريض مصابين بالربو في مرحلة الطفولة و1243 من غير المصابين بالربو، وأكد ذلك أن المتغيرات الجينية التي تنظم تعبير ORMDL3 تساهم في خطر الإصابة بالربو في مرحلة الطفولة. هناك ارتباط بين IL33، وتعدد أشكال جين IL2RB9 والموضع على الكروموسوم 17q21 بما في ذلك جينات ZPBP2، GSDMB وORMDL3. بالإضافة إلى ذلك أظهرت هذه الجينات أن الوظيفة الحاجزية الظهارية غير الطبيعية وكذلك الاستجابات المناعية الفطرية والتكيفية يمكن أن تسبب الربو.

بعد الاستجابة التحسسية والتحفيز اللاحق بوجود الخلايا التغصنية تنتج الخلايا التائية المساعدة التكيفية 2 الإنترلوكين IL-5، IL-4 وIL-13. ترتفع معدلات الاعتلال والوفيات المسببة بالربو حيث يعد مسؤولاً عن وفاة واحدة من بين كل 250 حالة وفاة في جميع أنحاء العالم. حالياً تُستخدم المعالجة الهرمونية مثل الستيرويدات القشرية الاستنشاقية أو الستيرويدات القشرية الفموية أو الستيرويدات السكرية لعلاج الربو، ولكنها ليست فعالة في علاج السبب الجذري، ويمكن أن تكون التكاليف الطبية الباهظة مرهقة مالياً. حددت التحاليل العنقودية المتعددة واسعة النطاق لمرضى الربو أنماطاً داخلية مختلفة للربو، ويعتمد حدوثه على العمر، الجنس، مؤشر كتلة الجسم أو طيف الالتهاب في بداية الربو. عادةً ما يظهر مرضى الربو المبكر في هذه المجموعات (الربو الذي يحدث بين 0 و12 عام) أعراضاً تأتبية، ومعظمهم من الذكور؛ لكن بعد

سن البلوغ يكون المصابين في الغالب من الإناث. لذلك من الضروري تحسين المعرفة في هذا المجال لاكتشاف علاجات جديدة. البروبيوتيك هي كائنات حية دقيقة ثبت أنها مفيدة لصحة الإنسان. أظهرت العديد من التجارب السريرية أن البروبيوتيك يمكن أن تعدل الميكروبيوتا المعوية وأن ميكروبيوتا الأمعاء يمكن أن تنظم استجابة الجهاز المناعي وتؤدي دور مهم في حدوث الربو وبالتالي تعزيز صحة الجسم.

تعود بداية حماية البروبيوتيك إلى حياة الجنين، وتؤثر بكتيريا البروبيوتيك الموجودة في الأمعاء على الحساسية التنفسية ويمكن أن تخفف الأعراض، ومن المحتمل أن يساهم التدعيم بالبروبيوتيك في فترات ما قبل الولادة وبعدها دوراً استراتيجياً أساسياً في الوقاية من الربو؛ لذلك قد تكون مكملات البروبيوتيك طريقة جديدة لمنع/علاج أمراض الحساسية.

## التهاب الأنف التحسسي

يشكل انتشار الأمراض الالتهابية المزمنة في الجهاز التنفسي العلوي مثل AR والتهاب الجيوب الأنفية المزمن CRS (chronic rhinosinusitis) التي تحدث غالباً بالتزامن مع الربو والتهاب الملتحمة الذي يصيب ما يصل إلى 50% من الناس في بعض البلدان، مشكلة صحية عالمية مع عبء كبير في جميع أنحاء العالم. في الواقع يؤدي AR إلى زمن غير منتج في العمل، مشاكل في النوم، ويقلل أيضاً من مشاركة الأطفال في الأنشطة الخارجية. تشمل الأعراض السريرية للـ AR نزع الأنف، العطس، احتقان الأنف، الحكّة، حرقان أو احمرار في العينين وحكة في الحلق. يُعرف AR باسم مرض الغلوبولين المناعي Ige، ويتمثل العلاج الرئيسي لتعديل المرض بالعلاج المناعي بالمؤرجات. تتضمن هذه الاستجابات المناعية تحفيز التهاب الغشاء المخاطي مضبوط بخلايا النوع 2؛ وتشمل العلاجات المتاحة تجنب المواد المسببة للحساسية، مضادات الهيستامين H1 أو العلاج الدوائي بالستيروئيدات القشرية الأنفية، والعلاج

المناعي النوعية للمؤرجات AIT (allergen-specific immunotherapy). على أية حال يمكن استخدام الأدوية لعلاج التهاب الأنف التحسسي (مثل مضادات الهيستامين) أن يؤدي عنه لآثار جانبية غير مرغوب فيها كالتركين؛ بالتالي قد تكون البروبيوتيك علاجاً جديداً لحساسية الأنف.

من المحتمل أن تكون التدخلات بالبروبيوتيك مفيدة مع تأثيرات ضارة منخفضة مثل استخدام *Lactobacillus* و *Bifidobacterium*، حيث قد يوفر استهلاك البروبيوتيك ميكروبيوتا معوية أكثر توازناً لدى الأشخاص المصابين بالتهاب الأنف التحسسي مما يحد من الضرر الناجم عن الالتهاب. بالإضافة إلى ذلك قد تؤدي الميكروبيوتا المعوية المتوازنة إلى تفاعلات أقل حدة تجاه المؤرجات. على أية حال فمن الضروري إجراء المزيد من الأبحاث لفهم الآليات المحتملة بشكل كامل. أبلغ عن التأثيرات الوقائية للبروبيوتيك على أمراض الحساسية، وعلى الرغم من وجود تباين كبير بين هذه الدراسات فقد أشارت النتائج إلى أن للبروبيوتيك تأثيرات سريرية ومناعية مهمة في علاج التهاب الأنف التحسسي.

## دور الربو والتهاب الأنف التحسسي في تغيير ميكروبيوتا القناة الهضمية

تبدأ الأمعاء البشرية من الفم، تمر عبر المريء، المعدة، الأمعاء الدقيقة والقولون، وتصل أخيراً إلى المستقيم؛ وتوفر مساحة سطحها الضخمة التي تتراوح بين 150 و 200 متر مربع فرصة للميكروبات للاستعمار، وتتضمن الميكروبات بشكل أساسي الفصائل التالية: *Bacteroidetes*، *Firmicutes*، *Proteobacteria*، *Actinobacteria*، و *Bacteroides*؛ ويعد *Faecalibacterium* و *Bifidobacterium* الأجناس الأكثر شيوعاً عند البالغين الأصحاء.

التركيب البكتيري لكل جزء هو كما يلي: تشمل البكتيريا المستعمرة الرئيسية في تجويف الفم: *Streptococcaceae*، *Pasteurellaceae*، *Veillonellaceae*، *Prevotellaceae*، عائلات *Neisseriaceae* فصائل وجنس *Gemella*؛ تحتوي المعدة بشكل رئيسي على بكتيريا من عائلة العصيات اللبنية؛ تهيمن على الأمعاء الدقيقة بكتيريا *Enterobacteriaceae*، *Lactobacillaceae* وعائلة *Streptococcaceae*؛ تحتوي الأمعاء الغليظة على *Enterococcaceae*، *Clostridiaceae*، *Enterobacteriaceae*، *Bacteroidaceae*، *Bifidobacteriaceae*، *Fusobacteriaceae*، *Lactobacillaceae*، *Peptostreptococcaceae*، *Peptococcaceae*، *Prevotellaceae*، *Peptococcaceae*، *Prevotellaceae*، *Ruminococcaceae*، *Lachnospiraceae*، *Prevotellaceae*، *Peptococcaceae* وشعبة *Verrucomimicrobia*. تتطلب العديد من وظائف المضيف كإنتاج الفيتامينات، امتصاص الأيونات، مقاومة الممرضات، التطور النسيجي، تعزيز وظيفة المناعة وتخمير الطعام مشاركة ميكروبيوتا الأمعاء.

قد يؤدي إعطاء البراز من نموذج فأر مصاب بالربو المحرض بالألبومين OVA (ovalbumin) إلى الفئران الخالية من الجراثيم مع الأنواع التمثيلية للأجناس *Veillonella*، *Lachnospira* وبكتيريا *Faecalibacterium* وبكتيريا *Rothia* إلى التهاب مجرى الهواء. في دراسة تعرض أخرى أجريت على الأطفال، كان للأطفال الذين لديهم وفرة نسبية متزايدة من أنواع *Streptococcus*، *Bacteroides* وانخفاض أنواع *Bifidobacterium* وبكتيريا *Ruminococcus* في عينات البراز بعمر 3 أشهر مخاطر أعلى من ردود الفعل التحسسية والأزيز القصي بعمر 5 سنوات. علاوة على ذلك من بين الأطفال حديثي الولادة الأمريكيين المصنفين إلى ثلاث مجموعات بناءً على تكوين ميكروبيوتا الأمعاء كان للذين لديهم أقل وفرة نسبية من البكتيريا *Akkermansia*، *Bifidobacteria*

و *Faecalibacterium* ووفرة أعلى نسبياً من *Candida* و *Rhodotorula* أعلى خطر للإصابة بالربو.

يتم التوسط في تأثيرات الميكروبيوتا المعوية على الربو على الأقل جزئياً، بواسطة المستقلبات البكتيرية التي قد تؤثر على الاستجابات المناعية في المواقع البعيدة من الجسم؛ وفي هذا الصدد تعد SCFAs أفضل مستقلب معروف ولها خصائص وقائية في التهاب الجهاز التنفسي البشري. يكون الأطفال الذين يعانون من ارتفاع مستويات البوتيرات والبروبيونات البرازية في عمر سنة واحدة أقل عرضة للإصابة بالحساسية التأتبية وأقل عرضة للإصابة بالربو في عمر 3-6 سنوات. بالنسبة للفئران ثبت أن SCFAs تزيد من التعبير عن عامل النسخ FOXP3 عن طريق تثبيط histone deacetylation، وبالتالي تعزيز انتشار Tregs وزيادة إنتاج IL-10. ثبت أيضاً أن SCFAs مضادة للالتهابات في نماذج تفاعل الهواء الناجم عن OVA و عث غبار المنزل HDM (house dust mites). أظهرت الدراسات الحديثة أن الميكروبيوتا المعوية قادرة على إنتاج مستقلبات محتملة أخرى محرزة ومضادة للالتهابات مثل الأمينات الحيوية (كالهستامين) والأوكسيليبينات oxylipins مثل 12,13-diHOME. كانت أعداد البكتيريا التي تفرز الهستامين أعلى بشكل ملحوظ في عينات البراز لمرضى الربو مقارنة بالمتطوعين غير المصابين بالربو، علاوة على ذلك يرتبط عدد البكتيريا المنتجة للهستامين بشدة المرض. على أية حال قلل الهستامين المشتق من البكتيريا العدد الإجمالي للخلايا في سائل الشعب الهوائية BAL (bronchoalveolar fluid)؛ وكمية IL-4، IL-5 و IL-13 في متجانسات الرئة في نموذج التهاب مجرى الهواء التحسسي المحرض بـ OVA، مما يوضح مدى تعقيد تنظيم المناعة البكتيرية. في المقابل أدى العلاج داخل البطن للفئران باستخدام 12,13-diHOME إلى تقليل عدد خلايا Treg

في الرئة وزيادة التهاب الرئة في نموذج الفأر. قد تكون المستقبلات التي تفرزها ميكروبيوتا الأمعاء مفيدة للعلاجات الأخرى.

في التهاب الأنف التحسسي تظهر الميكروبيوتا المعوية كهدف جديد للتدخل المبكر في أمراض الأطفال التأتبية، وقد أشارت الدراسات الحديثة إلى أن النسبة البكتيرية المرتفعة بين *Klebsiella* (المرض الانتهازي) و *Bifidobacterium* (البكتيريا المتعايشة في ميكروبيوتا الأمعاء) قد تؤهب لأمراض الحساسية، وتشير دراسات أخرى إلى أن استخدام البروبيوتيك عند الرضع قد يغير هذه النسبة بشكل إيجابي وقد يمنع التطور المستقبلي لأمراض الحساسية. على الرغم من أن الدراسة لم تجد ارتباطاً مهماً بين الصادات الحيوية في العام الأول والتهاب الأنف التحسسي، إلا أنها وجدت ارتباطاً مهماً بين الصادات الحيوية في العام الأول والربو الأمر الذي يرتبط عادةً بالتهاب الأنف التحسسي.

الجدول 3. تغيرات ميكروبيوتا الأمعاء في الربو التحسسي والتهاب الأنف التحسسي.

Type of disease	Increase	Decrease
Allergic asthma		<i>Lachnospira</i>
		<i>Veillonella</i>
		<i>Faecalibacterium</i>
		<i>Rothia</i>
		<i>Bifidobacterium</i>
		<i>Ruminococcusgnavus</i>
		<i>Akkermansia</i>
		<i>Bacteroidetes</i>
		<i>Alloprevotella</i>
		<i>Oscillibacter</i>
Allergic rhinitis		<i>Lactobacillus</i>
		<i>Bifidobacterium</i>
		<i>Actinobacteria</i>
		<i>Escherichia-Shigella</i>
		<i>Oxalobacter</i>
		<i>Clostridiales</i>
		<i>Eisenbergiella</i>
	<i>Bacteroidetes</i>	

## وظائف البروبيوتيك في اضطرابات الحساسية

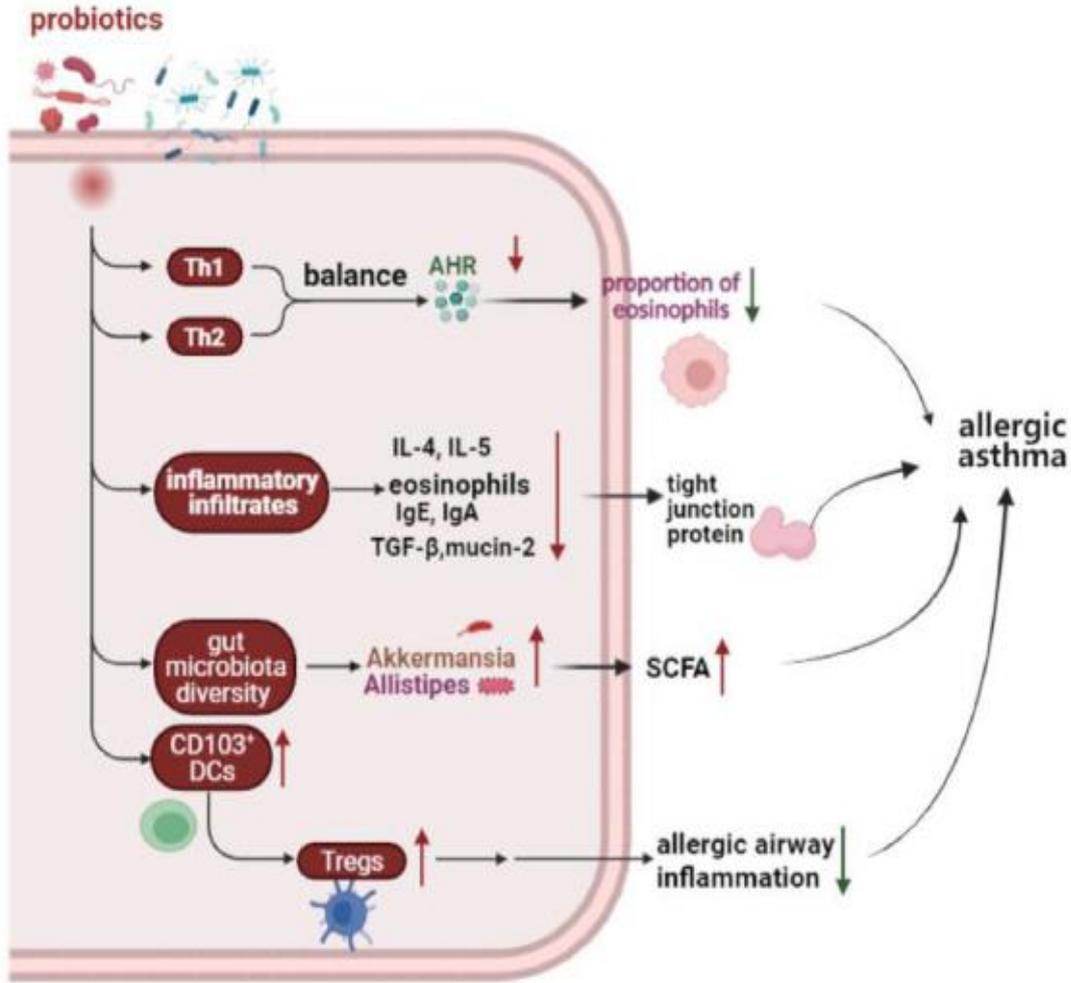
تشمل تأثيرات للبروبيوتيك التي تجعلها مناسبة لتعديل أمراض الحساسية تحفيز مستويات الغشاء المخاطي من IgA، وكذلك الخلايا التائية والخلايا البائية النوعية للمؤرجات؛ وإن هذه التفاعلات معقدة للغاية وتشمل شبكة من الجينات، مستقبلات TLRs، جزيئات الإشارات وزيادة في الاستجابات المعوية لـ IgA. أظهرت العديد من الدراسات على الحيوانات وفي الزجاج بالإضافة إلى العديد من التجارب البشرية الآثار الإيجابية للبروبيوتيك في أمراض الحساسية، حيث أظهرت العديد من الدراسات العشوائية أنه عند إعطاء *Lactobacillus GG* أو الدواء الوهمي للأمهات الحوامل اللواتي لديهن تاريخ عائلي خطير للإصابة بالإكزيما، التهاب الأنف التحسسي أو الربو وبعد ذلك لحديثي الولادة خلال الأشهر الستة الأولى من الولادة، انخفض معدل الإصابة بالتهاب الجلد التأتبي عند الأطفال بمقدار 50%، 44% و36% خلال سنتين، أربع سنوات وسبع سنوات على التوالي.

بالإضافة لما سبق أظهرت البروبيوتيك آليات متعددة: يمكن للبروبيوتيك تنشيط أو تثبيط الخلايا التائية المساعدة Th1 من خلال تغيير تكوين ميكروبيوتا الأمعاء؛ تعمل البروبيوتيك أيضاً على تحفيز الإنترلوكين 10 مما يثبط الاستجابة الالتهابية. كذلك قد تقلل البروبيوتيك من مستويات IgE النوعية للمستضد في مصل الدم؛ وثبت أن العديد من سلالات المتعضيات الدقيقة مثل *Lactobacillus plantarum*، *Streptococcus thermophilus*، *Lactobacillus rhamnosus GG*، و *MB452*، وسلالة الكائنات الحية المجهرية سالبة الغرام *Escherichia coli* Nissle 1917 تزيد من تكامل الحاجز الظهاري عن طريق تعزيز الجينات المرتبطة بالموصلات الضيقة. من الضروري أيضاً أن تكون سلالات الكائنات الحية المجهرية آمنة وفعالة للبشر، وأن تحافظ على الفعالية طوال العمر الافتراضي للمنتج وألا تكون مسببة للأمراض.

أظهرت الأبحاث أن لسلالة معينة من المتعضيات الدقيقة وظائف مناعية ويمكن أن تخفف من أعراض التهاب مجرى الهواء التحسسي؛ وتشير الدلائل السريرية والمخبرية إلى وجود تأثير علاجي للبروبيوتيك على أمراض الحساسية من خلال تنظيم ميكروبيوتا الأمعاء وتعديل مناعة المضيف مما يعزز الحفاظ على التحمل المناعي الطبيعي.

### الدراسات البشرية لاستخدام البروبيوتيك في الربو

أظهر التحليل الشمولي للتجارب المعشاة ذات الشواهد (RCTs) (randomized controlled trials) أن تناول مكمل *Lactobacillus rhamnosus* GG يقلل من حدوث الربو، وقد تلعب مكملات البروبيوتيك قبل الولادة وبعدها دوراً استراتيجياً مهماً في الوقاية من الربو. على أية حال وجدت دراسة عشوائية مضبوطة مزدوجة التعمية على 159 من الأطفال حديثي الولادة أن تناول مكملات *Lactobacillus rhamnosus* GG للأشهر الستة الأولى من الحياة يبدو أنه لا يمنع حدوث الربو في عمر السنتين. بالإضافة إلى ذلك أظهر استخدام البروبيوتيك للربو في وقت مبكر من الحياة انخفاض كبير في إجمالي IgE والحساسية التأبئية في التحليل الشمولي. علاوة على ذلك يعاني مرضى الربو من ارتفاع مستويات TNF- $\alpha$ ، الانترفيرون غاما وIL-12 في الدم. وجد Chen وزملاؤه تأثير إيجابي على الأعراض السريرية ومستويات السيتوكين لدى الأطفال المصابين بالربو من سن 6 إلى 12 عاماً للجرعات اليومية من *Lactobacillus* لمدة شهرين. بينما لم يكن للبروبيوتيك أي فائدة من علاج الربو في أربعة تحاليل شمولية لتجارب معشاة ذات شواهد. لا يزال استخدام البروبيوتيك في العلاج السريري للربو مثيراً للجدل، ولا تزال هناك حاجة إلى عدد كبير من الدراسات السريرية للتأكد من فعاليتها. يظهر تأثير البروبيوتيك على الربو التحسسي في الشكل 6.



الشكل 6. تأثير البروبيوتيك على الربو التحسسي. تحمي البروبيوتيك استنابات الجهاز المناعي من خلال تنظيم توازن Th1 و Th2، تقليل الاستجابة الالتهابية، زيادة عدد Tregs، وتعديل ميكروبيوتا الأمعاء.

## الدراسات البشرية لاستخدام البروبيوتيك في التهاب الأنف التحسسي

اكتشفت دراسة عشوائية مزدوجة التعمية مضبوطة بالبلاسيبو على 40 طفل في جميع أنحاء العالم، تحسينات كبيرة في أعراض التهاب الأنف التحسسي ونوعية الحياة عند الأطفال الذين عولجوا بمزيج بروبيوتيك (*Bifidobacterium longum* BB536، *Bifidobacterium infantis* M-63، *Bifidobacterium* M-16V) جميع المعلمات أفضل بكثير من مجموعة الدواء الوهمي. بالمثل في دراسة تجريبية سريرية عشوائية مزدوجة التعمية مضبوطة بالبلاسيبو اقترح Dennis-

Wall وزملاؤه أن استخدام *Lactobacillus garciae* KS-13، *Bifidobacterium bifidum* G9-1 و *Bifidobacterium longum* MM-2 قد أدى إلى تحسين الدرجات الإجمالية للمرضى الذين يعانون من التهاب الأنف والملتحممة على استبيان جودة الحياة، وزادت النسبة المئوية لـ Tregs في عينات الدم الصيامية، إلا أن الآليات المعنية غير واضحة.

وجدت دراسة تجريبية مستقبلية أن العلاج التقليدي المساعد بـ *Enterococcus faecalis* قلل من عدد ومدة نوبات التهاب الأنف لدى الأطفال والمراهقين. قام Ye وزملاؤه بتحليل شمولي للآثار العلاجية للبروبيوتيك على AR، حيث أجريت 16 تجربة سريرية (تجارب عشوائية مضبوطة)، شارك فيها 1374 مريض، ووجدت أن البروبيوتيك كانت فعالة للغاية في تقليل الأعراض لدى مرضى AR مقارنة بمجموعة الدواء الوهمي. أظهر Ivory وزملاؤه أن المتطوعين الذين عولجوا بـ *Lactobacillus casei* Shirota قلل عندهم إنتاج السيتوكينات المحرض بالمستضد مما أظهر أن مكملات البروبيوتيك تنظم الاستجابات المناعية في AR وقد يكون لديها القدرة على تخفيف حدة الأعراض. لكن أظهرت نفس مجموعة Ivory وزملاؤه عام 2013 أن التغيرات في الحالة المناعية لم يكن لها أي آثار على الأعراض السريرية.

يوضح الشكل 7 تأثير البروبيوتيك على التهاب الأنف التحسسي، ويوضح الجدول 4 البروبيوتيك المستخدمة في الربو التحسسي والتهاب الأنف التحسسي.



## دور البروبيوتيك في الوقاية من التهاب الجلد التحسسي ( Atopic ) AD (Dermatitis)

أظهرت الدراسة الرائدة التي استخدمت مكملات بروبيوتيك *Lactobacillus GG* في النساء الحوامل والأمهات المرضعات والرضع المعرضين لخطر الإصابة بالحساسية انخفاضاً في انتشار AD عند الأطفال مقارنة بمجموعة الشاهد؛ ومن الجدير بالملاحظة ارتبطت الاختلافات الوراثية للمستقبلات الشبيهة بالتول بالحماية من الأكزيما بواسطة سلالة بروبيوتيك (*Bifidobacterium lactis* HN019 و *Lactobacillus rhamnosus* HN001)، مما يشير إلى أن العوامل الوراثية الفردية قد تؤثر على فعالية ونتائج المكملات بروبيوتيك.

كما ظهرت نتائج واستنتاجات متضاربة من المراجعات، التحليلات الشمولية والمبادئ التوجيهية في السنوات الاثني عشر الماضية؛ حيث لم تقدم مراجعتان مؤرختان لـ 2007 و 2011 إرشادات وأظهرت العديد من أوجه عدم اليقين، فقد أدرك أول تحليل شمولي أجراه Osborn وجود تأثير على الوقاية من التهاب الجلد التأتبي، ولكن أعاق عدم التجانس عبر الدراسات استخلاص الاستنتاجات النهائية. بعد ذلك حلل التحليل الشمولي بواسطة Lee وزملاؤه البيانات لإجمالي 1581 مريض من أجل الإعطاء في الفترة المحيطة بالولادة وأظهرت تأثير وقائي. حلل Betsi وزملاؤه ثلاث دراسات (584 مريض) أبلغت عن انخفاض ملحوظ في حدوث التهاب الجلد في اثنتين منها، وفي عام 2012 حلل Doege وزملاؤه سبع تجارب معشاة ذات شواهد أبلغت عن تأثير وقائي متواضع على AD مع *Lactobacilli*، ولكن ليس مع مزيج من البروبيوتيك. في نفس العام وثق تحليل شمولي أكبر لـ 13 دراسة تأثير وقائي مهم، ولم يتم العثور على فرق بين سلالات معينة ولا بين السكان المستهدفين (الأمهات الحوامل، الأمهات المرضعات، أو الرضع)؛

ثم بعد عام واحد أبلغت مراجعة منهجية لـ 9 دراسات عن انخفاض خطر الإصابة بت AD مع فعالية تقديرية تتراوح من 30 إلى 70%.

الجدول 5. البروبيوتيك التي أظهرت تأثيرات مفيدة في الدراسات السريرية للأكزيما.

Type of clinical study	Probiotic
Treatment	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001
	<i>Lactobacillus sakei</i> KCTC
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> *
	<i>Lactobacillus salivarius</i> LS01
	<i>Lactobacillus fermentum</i> VR1
	<i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12
	<i>Bifidobacterium lactis</i> UABLA-12**
	<i>Bifidobacterium bifidum</i>
Prevention	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LC705
	<i>Lactobacillus paracasei</i> F19
	<i>Bifidobacterium breve</i> Bb99
	<i>Propionibacterium freudenreichii</i> ***

\*In combination with *B. bifidum*, *L. casei*, *L. salivarius*.

\*\*In combination with *L. acidophilus* DDS-1 and fructo-oligosaccharides (prebiotic).

\*\*\*In combination with galacto-oligosaccharides (prebiotic).

## دور البروبيوتيك في الوقاية من الحساسية الغذائية

قدمت مجموعة متنوعة من الدراسات بيانات أن البروبيوتيك بما في ذلك LGG أو *L. acidophilus*، لا تحمي من الحساسية لحليب البقر CMA (cow's milk allergy) في مرحلة الطفولة. علاوة على ذلك في مراجعة شملت 1549 رضيع، ذكر Osborn و Sinn أن فائدة البروبيوتيك في تقليل فرط الحساسية للأطعمة أمر قابل للجدل.

في دراسة أجراها Morisset وزملاؤه تم تغذية الأطفال المعرضين لخطر كبير لظهور المرض التأتبي بحليب الأطفال القياسي أو حليب الأطفال المخمر الذي يحتوي على *Bifidobacterium breve* C50 المقتولة بالحرارة و *Streptococcus thermophilus* 065. لم تلاحظ فروق إحصائية في حدوث لوحظ CMA بين هاتين المجموعتين، على الرغم من أن الأطفال الذين تناولوا الصيغة المحتوية على البروبيوتيك كانوا أقل حساسية تجاه CMP في اختبارات وخز الجلد.

## الاستنتاجات

في الوقت الحالي تعتبر الوقاية من أمراض الحساسية وعلاجها أحد التحديات السريرية الرئيسية، ويرتبط الارتفاع السريع في اضطرابات الجهاز المناعي مثل أمراض الحساسية ارتباطاً وثيقاً بانخفاض التعرض للكائنات الدقيقة المبكرة. تحفز الميكروبيوتا المعوية جزئياً جهاز المناعة، وقد يؤثر التركيب المعين لميكروبيوتا الأمعاء على خطر الإصابة بأمراض الحساسية، لذلك تقترح الدراسات استخدام نهج علاجي بالبروبيوتيك لأمراض الحساسية. تحفز البروبيوتيك بشكل انتقائي عدداً من البكتيريا المفيدة التي تم تقييمها في دراسات علاج الحساسية، بشكل عام تستخدم البروبيوتيك آليات رئيسية لتحسين الأعراض السريرية لدى المرضى الذين يعانون من أمراض الحساسية والوقاية منها مثل:

- (1) تثبيط استجابات Th2 وتحول الاستجابة إلى Th1؛
- (2) إنتاج البوتيرات وزيادة تحريض التحمل؛
- (3) زيادة الإنترلوكين 10 وتقليل الالتهاب؛
- (4) تخفيض مستوى الحمضات ومستويات IgE النوعية في المصل؛
- (5) زيادة خلايا Treg وتحفيز استجاباتها.

أخيراً يمكن القول أن النهج العلاجي للعلاج المناعي وتقليل مخاطر الآثار الجانبية في علاج أمراض الحساسية يمثل الأولوية الأولى للعلاج، ويشمل النهج النهائي الذي يكمل الأولوية الأولى الحفاظ على حالة واستدامة التحمل جنباً إلى جنب مع تعافي الفرد.

على الرغم من إجراء العديد من الدراسات، يجب إجراء دراسات أساسية وإنسانية مستقبلية لترسيخ دور البروبيوتيك في علاج الحساسية، فقد وجدت معظم الدراسات الحالية آثاراً أولية للبروبيوتيك في علاج أمراض الحساسية، لكن وجدت بعض الدراسات أن علاج البروبيوتيك لم يحسن الأعراض السريرية بشكل ملحوظ وربما يعزى ذلك لحقيقة لأن التجارب السريرية شملت العديد من المتغيرات مثل الأمراض المتزامنة، العمر، الجنس والعديد من العوامل الأخرى. يجب توحيد إدراج المرضى وتوحيد إعطاء البروبيوتيك في الدراسات المستقبلية لتقديم أدلة سليمة ومعلومات مفصلة عن الآثار المفيدة للبروبيوتيك. في الختام يبدو أن إعطاء البروبيوتيك لأمراض الحساسية التنفسية واعد، بالإضافة إلى ذلك قد تكون البروبيوتيك كوسيلة لإعادة تشكيل ميكروبيوتا الأمعاء علاجاً جديداً في المستقبل.

- Huang, J., Zhang, J., Wang, X., Jin, Z., Zhang, P., Su, H., & Sun, X. (2022). Effect of probiotics on respiratory tract allergic disease and gut microbiota. *Frontiers in Nutrition*, 247.
- Sestito, S., D'Auria, E., Baldassarre, M. E., Salvatore, S., Tallarico, V., Stefanelli, E., ... & Pensabene, L. (2020). The role of prebiotics and probiotics in prevention of allergic diseases in infants. *Frontiers in Pediatrics*, 8, 583946.
- Filipovic, I., Lackovic, M., Mihajlovic, S., Filipović, Đ., Bakic, T., & Zivkovic, Z. (2020). Probiotics in allergic diseases. In *Atopic Dermatitis-Essential Issues*. IntechOpen.
- Eslami, M., Bahar, A., Keikha, M., Karbalaei, M., Kobyliak, N. M., & Yousefi, B. (2020). Probiotics function and modulation of the immune system in allergic diseases. *Allergologia et Immunopathologia*, 48(6), 771-788.