

Мутафлор – профилактика и лечение аллергии

Важнейшая роль в регуляции иммунного ответа отводится медиаторам, называемым цитокинами. Детальное изучение цитокинов показывает, насколько разноплановую роль играют они в иммунных воспалительных реакциях. В ходе исследований выяснено, что при аллергических реакциях имеет место дисбаланс в системе лимфоцитов с фенотипом Т-хелпер/индуктор, с превалированием субпопуляций Т-хелперов 2-го типа (Th2) и относительным снижением активности Т-хелперов 1-го типа (Th1). Смещение функциональной активности в сторону Th2 сопровождается повышением содержания в сыворотке крови таких цитокинов, как интерлейкин (IL) 2, IL-4, IL-5, IL-8 и снижением уровня интерферона (IFN) γ и IL-10.

Таким образом, усиление иммунного ответа с преобладанием реакций, опосредованных Th1, уменьшает риск аллергии (S.F. Bloomfield et al., 2006). В сравнительном клиническом исследовании (C. Rasche et al., 2007) изучалось действие *Lactobacillus acidophilus* (LC) и непатогенного штамма *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN, препарат Мутафлор) на В- и Т-лимфоциты крови пациентов, страдающих аллергическим ринитом.

EcN и LC с разной интенсивностью стимулируют иммунный ответ с преобладанием Th1-реакций. Под воздействием EcN значительно повышается продукция IFN- γ у пациентов с аллергией; кроме того, EcN превосходит LC в угнетении аллергических реакций. EcN значительно уменьшает риск иммунного ответа с преобладанием Th2-реакций.

Аллергические реакции представляют собой чрезмерный ответ иммунной системы на аллерген. Поскольку распространенность аллергии постоянно растет (в настоящее время во всем мире ее уровень составляет около 30%), большой интерес представляют новые возможности профилактики и терапии.

Исследования подтвердили иммуностимулирующее и противоаллергическое действие пробиотиков. Здоровая кишечная флора имеет решающее значение для зрелости интестинальной иммунной системы. В различных исследованиях было показано, что EcN усиливает барьерную функцию слизистой оболочки кишечника (C. Cichon et al., 2004; S.N. Ukena et al., 2007), обладает иммуномодулирующим действием (R. Lodinova-Zadnikova et al., 1992; L. Grozdanov., 2004) и улучшает состав кишечной микрофлоры (R. Lodinova-Zadnikova et al., 1997; H. Schreder, 1992).

Методы

C. Rasche et al. (отделение дерматологии и аллергологии клиники Шарите; отделение оториноларингологии больницы вооруженных сил; Берлин) исследовали действие LC и EcN на функцию и активность В- и Т-лимфоцитов у взрослых аллергиков, страдающих аллергическим ринитом, вызванным пылью трав (n = 10), и у здоровых лиц группы контроля (n = 19).

Изолированные лимфоциты крови инкубировали либо только с исследуемыми бактериями (без стимуляции аллергеном), либо с бактериями в комбинации с аллергеном (экстракт пыльцы трав). Для сравнительной оценки изучалась экспрессия поверхностных рецепторов CD23 (В-лимфоциты), CD69 (Т-лимфоциты), а также соотношение внутриклеточных цитокинов субпопуляций лимфоцитов крови – IFN- γ (Th1)/(IL-4) (Th2).

Результаты

Активация Т-клеток за счет бактериальной стимуляции

EcN и LC усиливали экспрессию CD69 на мембране Т-клеток аллергиков и неаллергиков. Особенно выражена была активация посредством EcN. Это свидетельствует о более эффективной активации Т-клеток под воздействием EcN по сравнению с LC.

Аллерген индуцирует иммунный ответ с преобладанием Th2-реакций

Добавление аллергена в культуру лимфоцитов, изолированных из периферической крови аллергиков, приводило к повышению активности Th2, что сопровождалось значительным увеличением содержания IL-4 и незначительным – IFN- γ . Чем больше показатель IFN- γ /IL-4, тем более выражен противоаллергический ответ, опосредованный Th1. Влияние LC и EcN на индукцию иммунного ответа с преобладанием Th1-ответа было различным (рис. 1).

LC не подавляет аллерген-индуцированный Th2-ответ

Добавление LC к лимфоцитам аллергиков и неаллергиков приводило к смещению соотношения цитокинов (IFN- γ /IL-4) в пользу Th1-ответа. При одновременном инкубировании с LC и аллергеном имел место четко выраженный Th2-ответ, сопровождающийся повышением продукции IL-4 и снижением – IFN- γ (см. рис. 1).

EcN стимулирует иммунный Th1-ответ

В противоположность LC, EcN индуцировала иммунный ответ с преобладанием Th1-реакций в культуре лимфоцитов аллергиков. Одновременное инкубирование с EcN и аллергеном вызывало выраженное повышение уровня IFN- γ в лимфоцитах как аллергиков, так и неаллергиков.

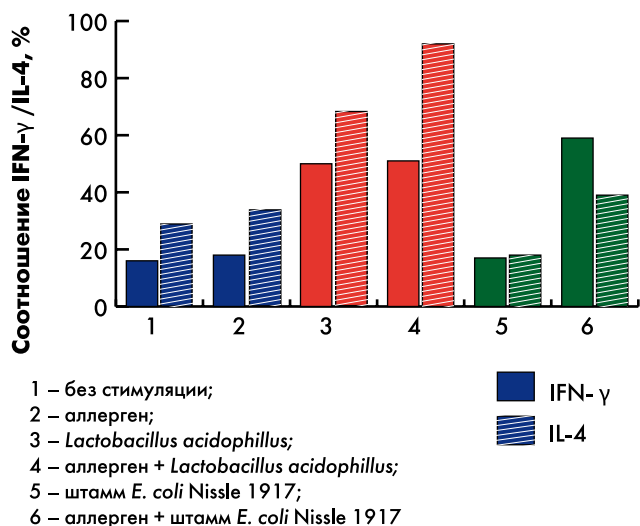


Рисунок 1. Індукція імунного відповіді з преобладанням Th1-опосередованих реакцій (IFN- γ /IL-4) в CD4⁺-лімфоцитах алергетиків після стимуляції *Lactobacillus acidophilus* или штаммом *E. coli* Nissle 1917 (EcN)

Інкубування в присутстві тільки EcN індуктує утворення IFN- γ тільки в лімфоцитах неалергіків. EcN майже не вплинула на рівень IL-4 в лімфоцитах алергіків (см. рис. 1); в лімфоцитах же неалергіків навпаки – спостерігалося значительне підвищення вмісту цього цитокіну.

Експресія CD23

Низкоафінний рецептор к IgE CD23 грає важливу роль в IgE-опосередованих алергічних реакціях. У алергіків по порівнянню з неалергіками експресія CD23 значительне підвищена і при впливі алергену може ще більше підвищуватися. Вплив EcN значительне знижало підвищений вихідний рівень маркера CD23 на лімфоцитах алергіків – очікуваного підвищення експресії CD23 після впливу алергену не відбувалося. LC по порівнянню з EcN оказувала лише незначительне діяння (рис. 2).

Висновки

Додавання алергену в культуру кліток призводить к розвитку імунного відповіді з преобладанням Th2-реакцій і підвищенням експресії IL-4 як в лімфоцитах алергіків (с одночасно підвищеною продукцією CD23 і CD86), так і неалергіків. Пробиотики оказують противоалергічне діяння засвідченням стимуляції імунного відповіді з преобладанням Th1-реакцій (P.M. Matricardi et al., 2003). EcN оказує значительне зміщення рівноваги Th1/Th2 в сторону Th1-відповіді. Це особливо сприятливо для алергіків. В користь цього свідчить і спостерігане при впливі EcN зниження експресії низкоафінного рецептора к IgE CD23 і IL-4 при посиленні продукції IFN- γ .

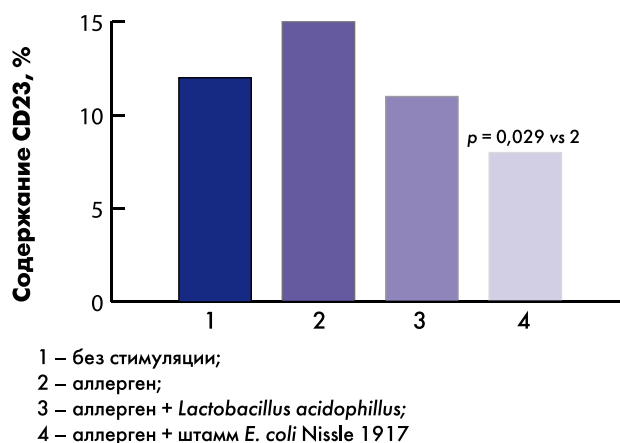


Рисунок 2. Вміст (%) поверхневого маркера CD23 на В-лімфоцитах алергіків

Для активації Т-кліток немає необхідності в антигенпрезентуючих клітках. Це говорить про те, що LC і EcN здійснюють своє діяння через так звані Toll-подібні рецептори, які запускають каскад різних сигналів для грампозитивних і для грамотрицательних бактерій. Цим може пояснюватися різне діяння EcN і LC. Другі результати досліджень (S.N. Ukena et al., 2007) підтверджують противоалергічне і противовоспалительне діяння EcN. Підвищення експресії таких противовоспалительних цитокінів, як IL-10 і IL-12, індуктується грампозитивними бактеріями EcN (Мутафлор), і їх вплив на CD23 свідчить про більш значительне антиалергічне діяння EcN (M.L. Cross et al., 2004).

Література

1. Bloomfield S.F., Stanwell-Smith R., Crevel R.W. et al. Clin Exp Allergy. 2006; 36 (4): 402-425.
2. Cichon C., Enders C., Sonnenborn U. et al. Gastroenterology. 2004; 126 (4): A-578.
3. Cross M.L., Ganner A., Teilab D. et al. FEMS Immunol Med Microbiol. 2004; 42 (2): 173-180.
4. Grozdanov L., Raasch C., Schulze J. et al. J Bacteriol. 2004; 186 (16): 5432-5441.
5. Ladinova-Zadnikova R., Cukrowska B., Tlaskalova-Hogenova H. Int Arch Allergy Immunol. 2003; 131: 209-211.
6. Ladinova-Zadnikova R., Tlaskalova-Hogenova H., Sonnenborn U. Pediatr Allergy Immunol. 1992; 3 :43-48.
7. Matricardi P.M., Bjorksten B., Bonini S. et al. Allergy. 2003; 58 (6): 461-471.
8. Schreder H. Der Kinderarzt. 1992; 23 (10): 1619-1625.
9. Strachan D.P. BMJ. 1989; 299: 1259-1260.
10. Ukena S.N., Singh A., Dringenberg U. et al. PLoS ONE. 2007; 2 (12): e1308.

Реферативний огляд підготовлений по матеріалам Rasche C., Wolfram C., Wahls M., Worm M. Differential immunomodulating effects of inactivated probiotic bacteria on the allergic immune response (Acta Derm. Venereol. 2007; 87 (4): 305-311)

