



*Увидав некоего Битоита, начальника галлов, Митридат сказал: «Большую поддержку и помощь твоя рука оказывала мне в делах войны, но самая большая мне будет помощь, если ты теперь прикончишь мою жизнь; ведь мне грозит быть проведенным в торжественном шествии триумфа, мне, бывшему столь долгое время самодержавным царем этой страны, я не могу умереть от яда вследствие глупых моих предохранительных мер при помощи других ядов. Самого же страшного и столь обычного в жизни царей яда — неверности войска, детей и друзей — я не предвидел, я, который предвидел все яды при принятии пищи и от них сумел уберечься».*

*- Аппиан. «Митридатовы войны», глава 111.*

XIII  
2024

МЕЖДУНАРОДНАЯ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ

*Арт Лайф*



# ТЕОРИЯ ИСТОЩЕНИЯ МИКРОБИОМА И АЛЛЕРГИЯ. РОЛЬ ПРОБИОТИКОВ И МЕТАБИОТИКОВ-ЛИЗАТОВ В МОДУЛЯЦИИ ИММУНИТЕТА

МАРЧЕНКО РОМАН ДМИТРИЕВИЧ

к.х.н., руководитель Научного информационно-исследовательского  
центра Артлайф



# СВОЙСТВА ЖИВОГО

- Обмен веществ (питание, выделение, движение)
- Наследственность и изменчивость
- Восприятие и переработка информации (раздражимость)
- Рост, развитие, размножение

**Живой организм** всегда стремится сохранить четкую и строгую организацию, поддерживать гомеостаз.

**Иммунитет** – способность организма поддерживать свою и биологическую индивидуальность путём распознавания и удаления чужеродных веществ и клеток.

Эволюция живых организмов и человеческого общества имеет много общего. *Организмизм* – аналогия между живым организмом и человеческим сообществом.





# УРОВНИ ИММУНИТЕТА

**Поверхностные барьеры** – воск, скорлупа, экзоскелет, кожа, слизистые оболочки и т.д.

<b>Врожденная иммунная система</b>	<b>Адаптивная иммунная система</b>
Неспецифический ответ	Специфический ответ
Обеспечивает немедленный иммунный ответ умеренной силы	Обеспечивает отложенный сильный иммунный ответ
Имеет <b>клеточную</b> и <b>гуморальную</b> составляющую	
Нет иммунологической памяти	После первого столкновения с патогеном появляется иммунологическая память
Есть практически у всех форм жизни	Есть только у челюстноротых позвоночных животных



# ИММУНИТЕТ: СИСТЕМА «СВОЙ-ЧУЖОЙ»

- И врождённая, и адаптивная иммунная системы полагаются на способность организма отличать своё от не-своего (**антигены**);
- **Антигенами** могут выступать бактерии, вирусы, другие микроорганизмы, их фрагменты и метаболиты, собственные поврежденные или инфицированные клетки, некоторые химические элементы;
- **Врожденная** иммунная система распознает только «классические» антигены, **адаптивная** способна «обучаться» новым угрозам;
- **Антигены** распознаются иммунными клетками, которые «принимают решение», активировать иммунитет или нет;
- В случае **адаптивного иммунитета у челюстноротых (в т.ч. млекопитающих)** в ответ на контакт с антигеном могут вырабатываться специальные белки (антитела) — **иммуноглобулины**.

# ВИДЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

*	Хрящевые рыбы	Костные рыбы	Амфибии	Рептилии	Птицы	Млекопитающие
Ig тяжелая цепь	IgD, IgM, IgNAR	IgD, IgM, IgZ/T	IgD, IgF IgM, IgX, IgY,	IgA, IgD, IgM, IgY	IgA, IgM, IgY,	IgA, IgD, <b>IgG</b> , <b>IgE</b> , IgM
Ig легкая цепь	σ-cart, σ, κ, λ	σ, κ, λ	σ, κ, λ	κ, λ	λ	κ, λ

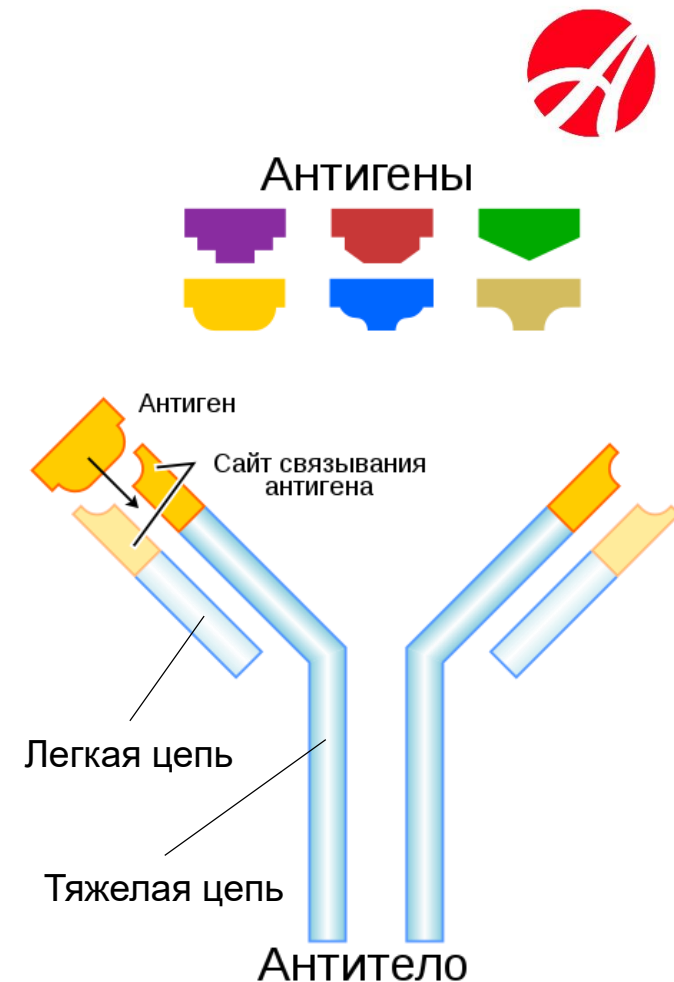
**IgA** – защита слизистых (вирусы, токсины);

**IgD** – рецепторные функции (В-клетки), дублирование IgM;

**IgG** – внеклеточный иммунитет (вирусы, бактерии, грибки, токсины);

**IgE** – внеклеточный иммунитет (**паразиты**, токсины, возможно, опухолевые клетки);

**IgM** – внеклеточный иммунитет (бактерии).





# ЧТО ТАКОЕ АЛЛЕРГИЯ?

- Аллергия** – иммунная реакция гиперчувствительности. Иными словами – неадекватно сильный иммунный ответ на относительно безобидный антиген.

	Аллергия немедленного типа	Аллергия замедленного типа
Гиперчувствительность	1 тип (анафилактический)	4 тип (замедленный)
Иммунитет	Гуморальный	Клеточный
Основные участники	Th2-лимфоциты, В-клетки, IgE, тучные клетки	Th1-лимфоциты (+лейкоциты)
Время проявления	Несколько секунд – несколько часов	Несколько часов – 1-2 дня
Возможные патологические проявления	Дерматиты (в т .ч. крапивница, токсидермия, экзема), анафилактический шок, астма, аллергический ринит, диарея и т.д.	Дерматиты (в т. ч. контактный), хроническое отторжение трансплантата и т.д.



# СТАТИСТИКА ПО АЛЛЕРГИИ



На примере американского населения, приблизительные данные по состоянию на ~2015 год\*:

- Более 50 миллионов человек ежегодно сталкиваются с аллергией;
- Из-за пищевой аллергии ежегодно в больницы попадает 200 000 человек;
- Наиболее распространенные причины анафилаксии – медикаменты, еда и укусы насекомых;
- Ежегодная стоимость аллергии для государства превышает 18 трлн. долларов;
- От кожных проявлений аллергии страдает 8,8 млн детей;
- 17,8 млн детей до 18 лет имеют минимум одну пищевую аллергию;
- Аллергия на укусы насекомых затрагивает 16,5 млн человек, более 100 человек ежегодно умирает по этой причине в США.

По данным ВОЗ на 2003 год в мире свыше 20% населения страдает от IgE-опосредованных аллергических заболеваний.



# АЛЛЕРГЕНЫ

- Пыль и пылевые клещи
- Пыльца растений
- Плесневые грибы
- Лекарственные препараты
- **Пищевые продукты**
- Укусы насекомых
- Животные
- Никель и его соединения
- Латекс (натуральный каучук)



***Аллергия!? Какая аллергия?***



# ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА (1)

Воздействие определённых организмов (таких как кишечная флора и гельминты) в раннем детстве защищает от аллергических заболеваний, способствуя развитию иммунной системы (и **иммунной толерантности**).

Период воздействия начинается внутриутробного и заканчивается в школьном возрасте.

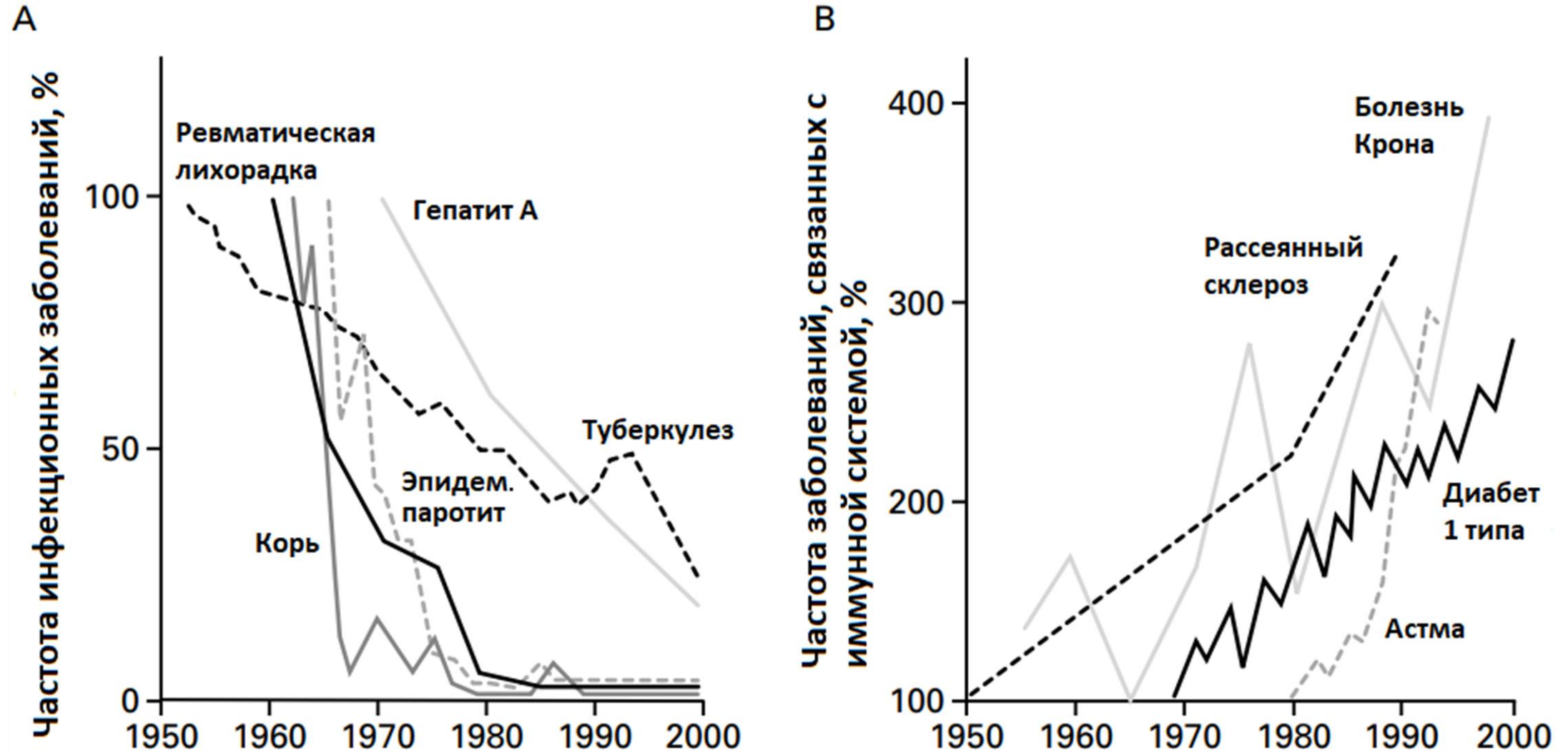
Развитиям направления даны различные названия, включая гипотезу истощения микробиома, гипотезу микрофлоры и гипотезу **«старых друзей»**.

**Гельминтотерапия** – экспериментальный, но потенциально рабочий способ для лечения болезни Крона, язвенного колита, целиакии и некоторых аутоиммунных заболеваний.

Гигиеническая гипотеза не предполагает отказа от личной гигиены.



# ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА (2)

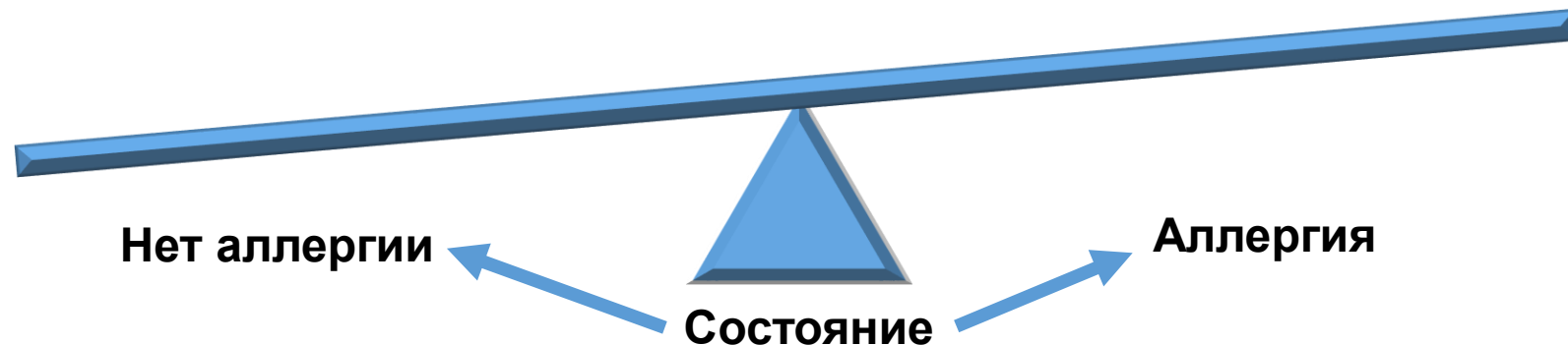




# ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА (3)

- Развивающиеся страны
- Большие семьи
- Деревни, скот, слабая санитария
- Богатая микрофлора, много транзиторной
- Мало антибиотиков
- Высокая паразитарная нагрузка

- Развитые страны
- Небольшие семьи
- Квартиры, высокая санитария
- Обедненная стабильная микрофлора
- Много антибиотиков
- Паразитарная нагрузка отсутствует





# РАЗВИТИЕ ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ГИПОТЕЗЫ

**Гигиеническая гипотеза** предполагает, что соответствие иммунного ответа частично задается обучением при воздействии микроорганизмов и паразитов, и частично регулируется их наличием.

**Гипотеза «старых друзей»** дополняет гигиеническую гипотезу предположением, что Т-регуляторные клетки могут стать полностью эффективными, только если они стимулируются воздействием микроорганизмов и паразитов с низким уровнем патогенности, и сосуществовавшими с человеком с момента его появления в процессе эволюции.

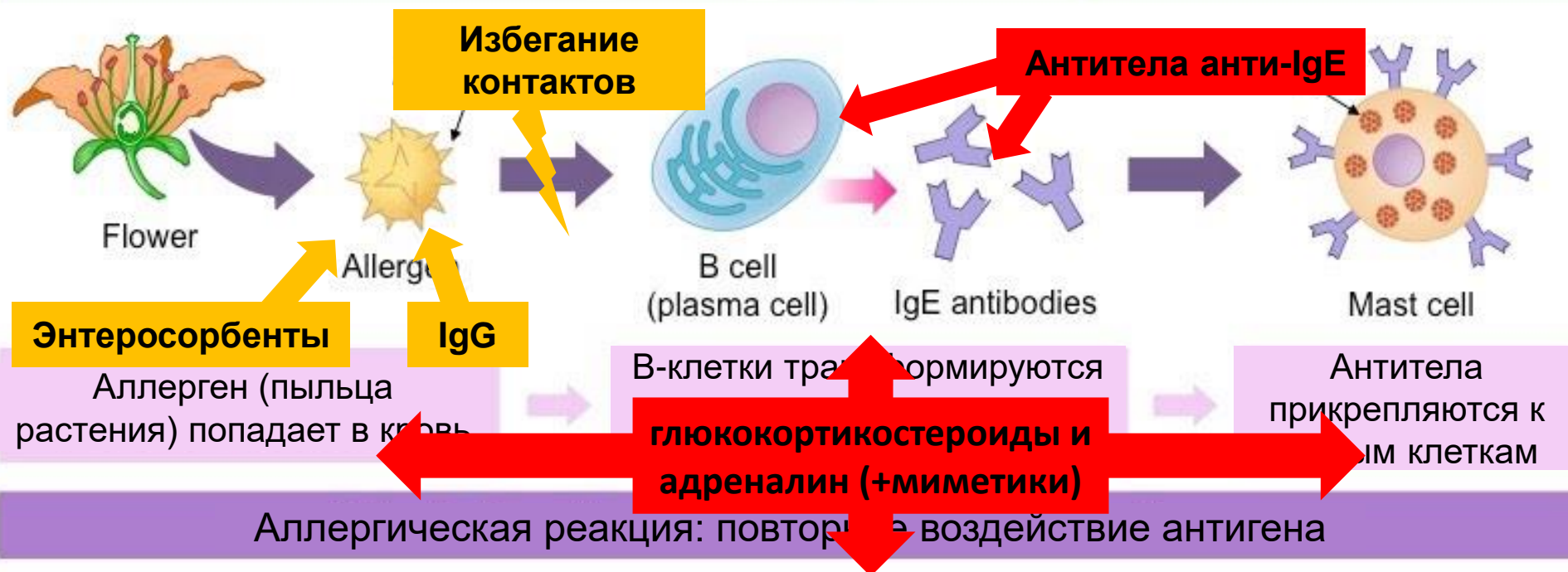
**Гипотеза истощения микробиома** утверждает, что отсутствие части организмов в составе микробиома человека является глубоким эволюционным несоответствием, которое дестабилизирует иммунную систему, что в конечном счёте приводит к болезни.





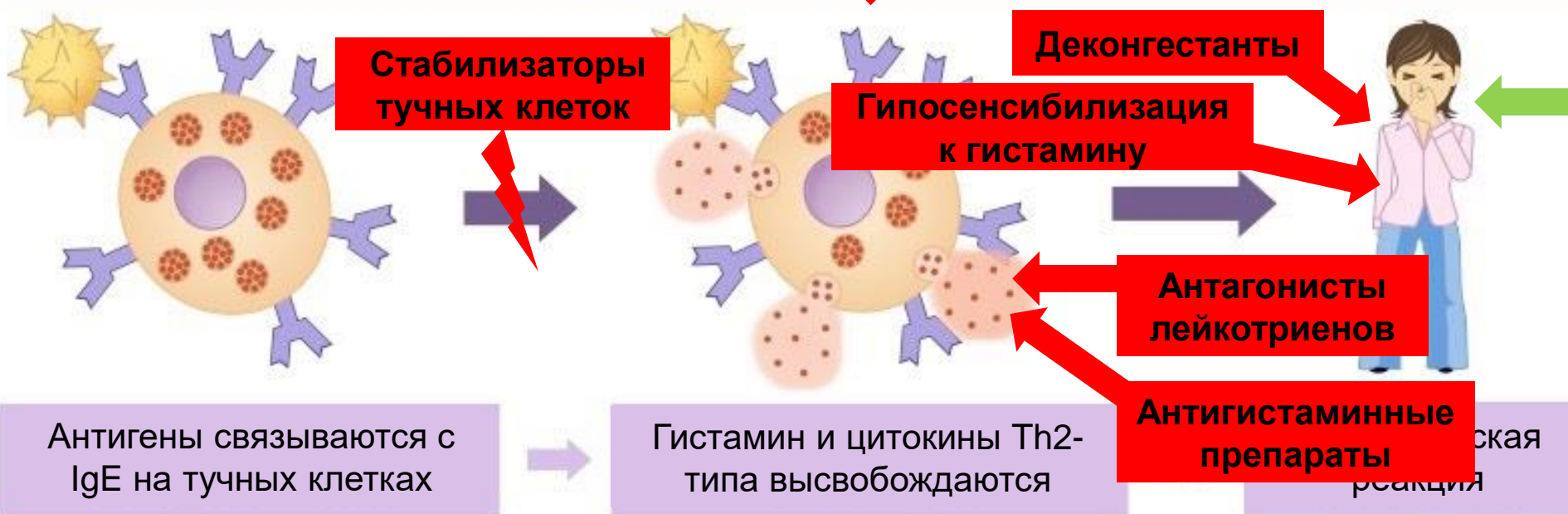


## Сенсибилизация: инициирующее воздействие антигена



Обязательны обе стадии!

Если пропущена первая – это **идиосинкразия** (генетическое заболевание, иммунного ответа нет)





# ГИПОСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ

Митридат VI Евпатор (132-63 до н.э.) – царь Понтийского царства, последний великий царь эллинистического Востока и один из первых людей, успешно использовавших специфическую иммунотерапию (гипосенсибилизацию)\*:

- Бежал от матери, которая пыталась его отравить;
- Разработал и реализовал схему гипосенсибилизации к ядам;
- Разработал сложную смесь трав и продуктов животного происхождения для перекрестной иммунотерапии, впоследствии названную «митридат», «митридатово средство» (65 компонентов);
- Успешно пережил попытку отравления женой Лаодикой;
- Безуспешно пытался свести счеты с жизнью с помощью яда.



*\*Тит Ливий. История Рима от основания города. Том III. М., изд-во «Ладомир», 2002.*





# АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

- АСИТ – метод лечения, при котором пациенту регулярно вводится увеличивающееся количество аллергена. Реализуется в течение 100+ лет.
- Используются специально подготовленные аллергены.
- Единственный способ лечения аллергии, воздействующий сразу на все стадии процесса, клиническая эффективность на уровне 80-90%.
- Показано раннее лечение, по завершению наблюдается устойчивая ремиссия на протяжении нескольких лет. Возможно продление повторением АСИТ.
- Наиболее эффективен при аллергиях на укусы насекомых, аллергическом рините, легкой-средней формах бронхиальной астмы.
- Проводится только в стационарных условиях после проведения предварительных анализов и мероприятий под контролем медицинского специалиста! При начале лечения возможны острые аллергические реакции.

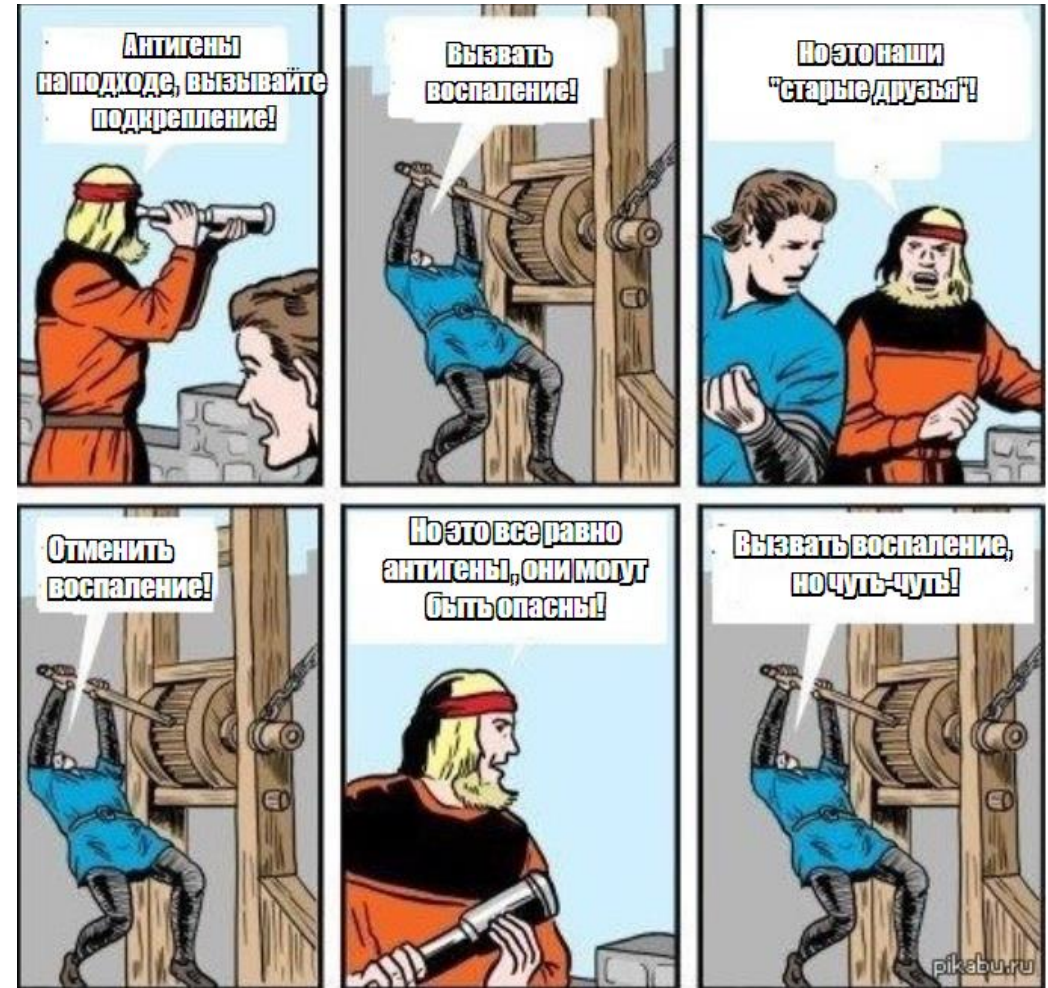


# «СТАРЫЕ ДРУЗЬЯ» ИЛИ ГИПОТЕЗА ИСТОЩЕНИЯ МИКРОБИОМА

- **Паразиты** научились обходить врожденный иммунитет и делают ставку на быстрое размножение (обогнать адаптивный иммунитет).
- **Симбионты** научились сосуществовать с человеком и нашли ключ к обоим типам иммунитета. Механизмы защиты симбионтов: «умеренный аппетит», выделение противовоспалительные веществ, антигенная мимикрия.
- Постоянное неустраняемое сосуществование организмов на протяжении миллионов лет стало ключевым фактором развития **периферической толерантности** (к антигенам симбионтов, пищи, пыли, пыльцы, собственного организма).
- **Пробиотики** – одна из «лучших» групп «старых друзей», совместно с которыми человек эволюционировал. **Участвуют в развитии адекватной иммунной толерантности, особенно у детей.**

# БАЛАНС Th1/Th2

- Т-хелперы 1 выделяют IL-2,  $\gamma$ -интерферон, стимулируют **клеточный иммунитет** против внутриклеточных бактерий, противовирусную, противоопухолевую, трансплантационную защиту.
- Т-хелперы 2 выделяют IL-4,5,6,10,12, стимулируют **гуморальный иммунитет**, синтез антител (особенно **IgE**), защиту от внеклеточных бактерий и токсинов.
- Между Th1 и Th2 существует **антагонизм**. В итоге преобладает Т-клеточный (Th1 -> Т-киллеры) либо В-клеточный (Th2 -> В-лимфоциты -> антитела).
- Согласно теории регуляции иммунитета **превышение активности Th2 вызывает гиперсенсibilизацию 1 типа (то есть аллергию)**.
- **Пробиотики и метабиотики усиливают клеточный иммунитет (Th1) и ослабляют гипервыработку IgE.**





# МНОГОФАКТОРНАЯ ЗАЩИТА

- Симбиотическая микрофлора кишечника, а также, в меньшей мере, других слизистых и кожи способна уменьшать аллергическую нагрузку **за счет ферментации** антигенов.
- Здоровый микробиом является ключевым **фактором защиты от «синдрома раздраженного кишечника»**, при котором увеличивается проницаемость кишечника и растет количество пищевых аллергенов, провоцирующих иммунную реакцию.
- Клетки пробиотиков и метабиотики в особенности способны смягчать аллергические реакции **путем конкурирования с «сильными» антигенами**.
- Применение пробиотиков и метабиотиков является **неспецифической десенсибилизацией**, подобно вакцинации широкого спектра действия.

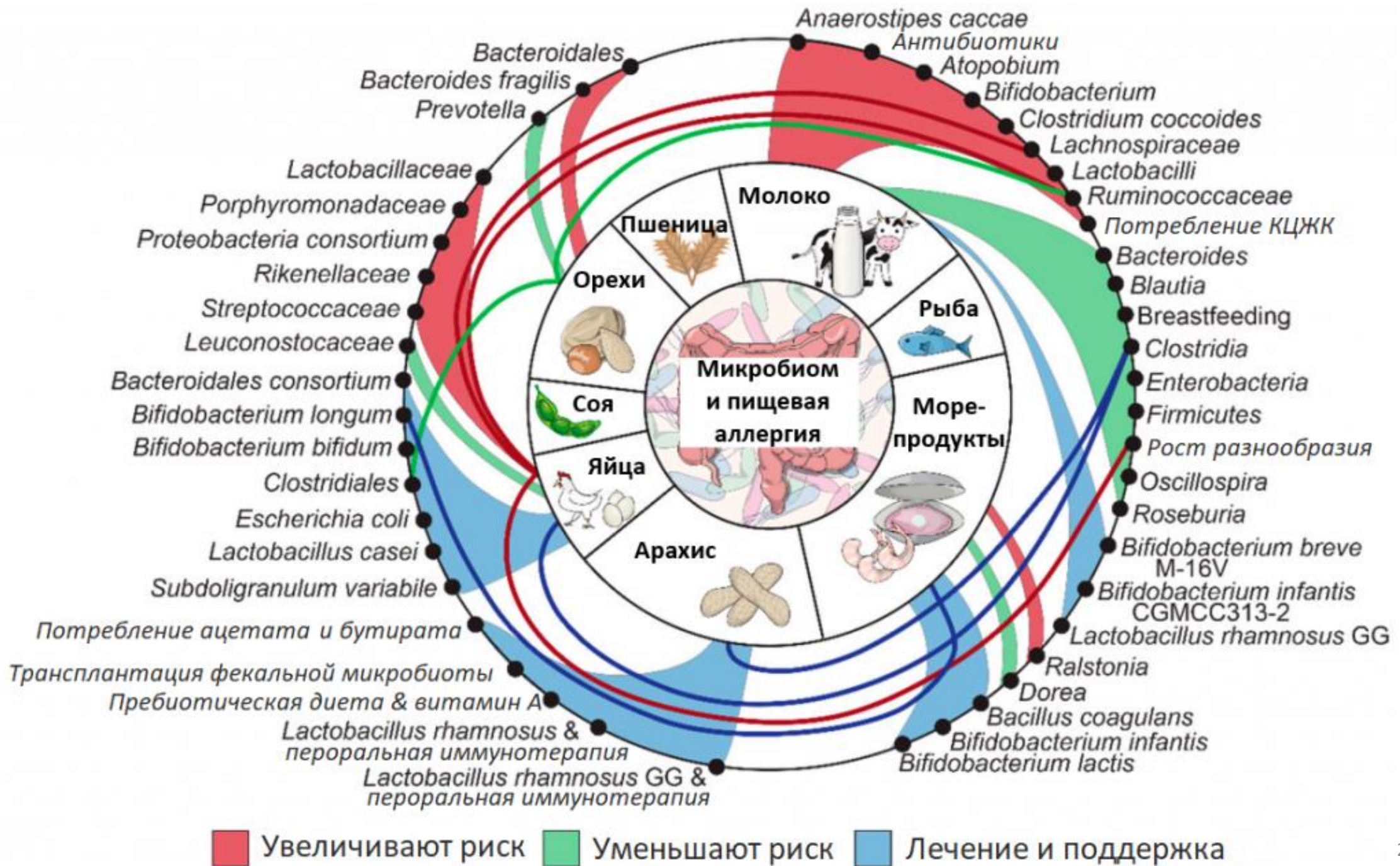


# ПСЕВДОАЛЛЕРГИЯ, ПРОБИОТИКИ И ГИСТАМИН

- **Псевдоаллергия** протекает также, как и истинная аллергия, с повышением уровня гистамина в крови, но без иммунологической реакции антиген-антитело.
- ДАО (диаминооксидаза, гистаминаза) – это основной фермент, катаболизирующий гистамин в кишечнике;
- Экспрессия ДАО происходит главным образом в тонком кишечнике, восходящей ободочной кишке, плаценте и почках;
- ДАО и первичные аминоксидазы используют в качестве кофакторов витамины С, В<sub>6</sub>, Си, Са, тригидроксифенилаланинхинон, флавинадениндинуклеотид.
- Микробиота может вырабатывать, не вырабатывать или утилизировать гистамин; а также показано, что ряд штаммов лактобактерий способен к утилизации гистамина;
- Присутствие других биогенных аминов может усиливать побочные эффекты гистамина, в том числе препятствуя корректной работе ДАО.







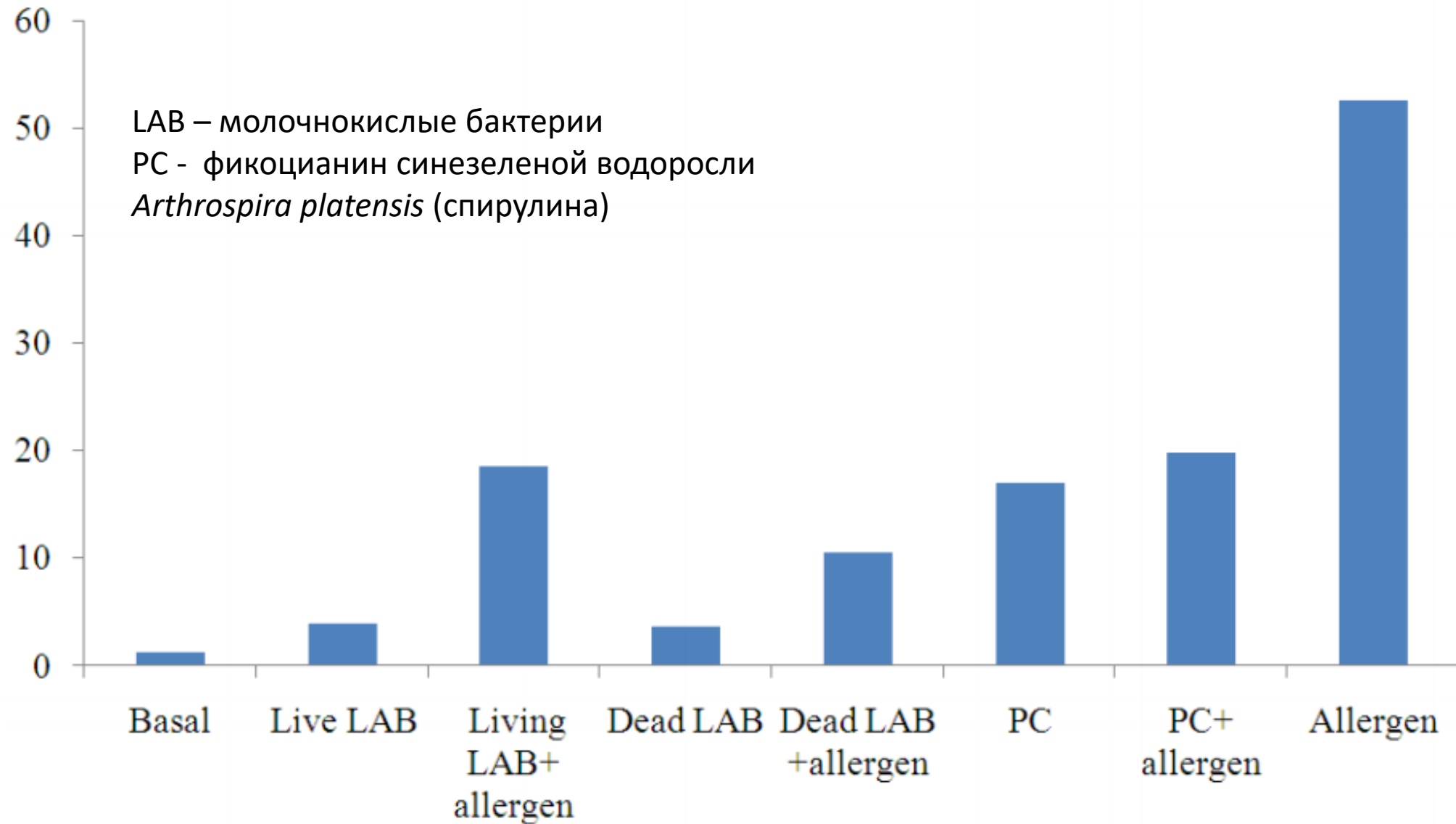


# А что «Артлайф»?

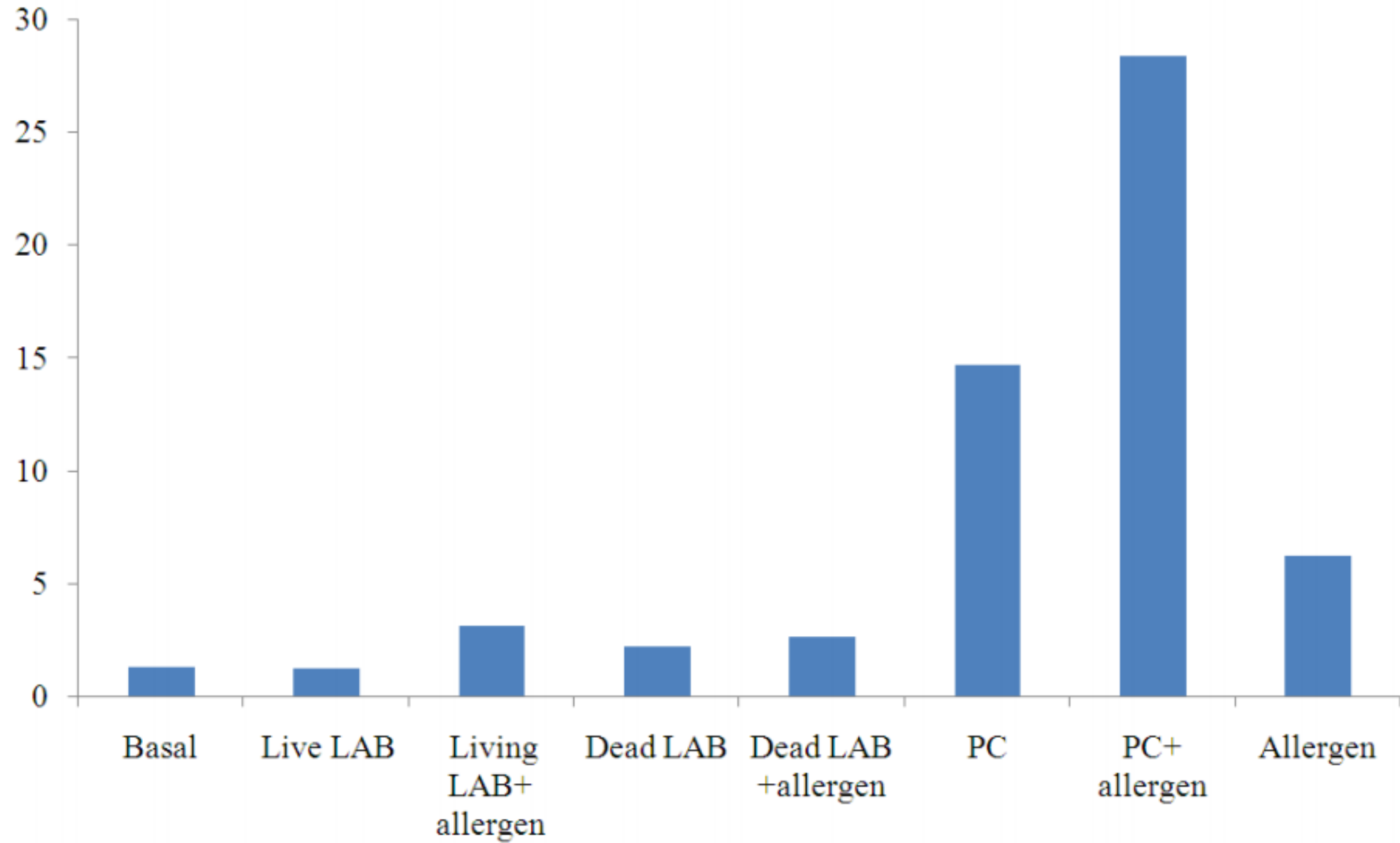
Уже разработаны и в большом ассортименте присутствуют продукты с бактериальными лизатами, которые в некоторой мере могут способствовать уменьшению выраженности симптомов аллергии.

*Lactobacillus rhamnosus* ARTB-183 (B-8098, ATCC 7469) – штамм с исследованной *in vitro* противоаллергенной активностью. Использовались моноядерные клетки периферической крови здоровых людей и людей, подверженных аллергии на пыльцу.





**Fig. 1.** Median IL 4 concentration (in picograms) in supernatant after 72 h in allergic patients



**Fig. 3.** Median IL 4 concentration (in picograms) in supernatant after 72 h in control subjects

XIII  
2024



МЕЖДУНАРОДНАЯ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ

*Арт Лайф*

# ТЕОРИЯ ИСТОЩЕНИЯ МИКРОБИОМА И АЛЛЕРГИЯ. РОЛЬ ПРОБИОТИКОВ И МЕТАБИОТИКОВ-ЛИЗАТОВ В МОДУЛЯЦИИ ИММУНИТЕТА

МАРЧЕНКО РОМАН ДМИТРИЕВИЧ

к.х.н., руководитель Научного информационно-исследовательского  
центра Артлайф