

С. М. Пухлік, В. К. Богданов, І. В. Дедикова

ІМУННІ МЕХАНІЗМИ РЕАЛІЗАЦІЇ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ
ТА ПІДХІД ДО КОРЕКЦІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.211-002.193-08:612.017.1

С. М. Пухлік, В. К. Богданов, І. В. Дедикова

ІМУННІ МЕХАНІЗМИ РЕАЛІЗАЦІЇ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ ТА ПІДХІД ДО КОРЕКЦІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

АР (алергічний риніт) є глобальною проблемою охорони здоров'я в усьому світі. Нещодавні клінічні дослідження встановили, що використання гриба *Coriolus versicolor* здатне збалансувати імунні стани Th1 та Th2, звертаючи назад «зсув Th1 на Th2». З погляду харчової імуномодуляції було помічено, що дієта та харчування можуть впливати на функціонування різних імунних параметрів. У цьому сенсі є харчові продукти та інгредієнти, які демонструють потенціал, з особливим акцентом на про- та пребіотики, тобто в-глюкани та грибові імуномодулюючі білки.

Ключові слова: алергічний риніт, реакція гіперчутливості I типу, IgE, Т-лімфоцити, цитокін Th1, цитокін Th2, *Ganoderma lucidum*.

UDC 616.211-002.193-08:612.017.1

S. M. Pukhlik, V. K. Bohdanov, I. V. Diedykova

IMMUNE MECHANISMS OF IMPLEMENTATION OF ALLERGIC RHINITIS AND THE WAY OF ITS CORRECTION

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Purpose. Allergic rhinitis is a global health problem worldwide. Despite certain successes achieved in the field of pathophysiology of AR (allergic rhinitis), a number of questions remain regarding the importance of immune mechanisms in the realization of different phenotypes of AR.

Materials and Methods. We conducted an analysis of the scientific literature regarding the possibility of using immunomodulatory drugs to restore the balance between the immune states of TH1 and TH2 cytokines.

Results. Recent clinical studies have found that using the mushroom *Coriolus versicolor* is able to balance Th1 and Th2 immune states, thereby reversing the “Th1-to-Th2 shift”. From the point of view of nutritional immunomodulation, it has been observed that diet and nutrition can influence the functioning of various immune parameters. This concept can be used in attempts to prevent or mitigate allergic reactions through the development of targeted food products or ingredients. In this sense, there are foods and ingredients that show potential, with a particular focus on pro- and prebiotics, i.e. β -glucans and fungal immunomodulatory proteins.

Conclusions. An analysis of the scientific literature on the study of the possibility of the effect of plant substances as an immunomodulatory drug demonstrated that *Ganoderma lucidum* is an effective remedy for restoring the normal balance between the immune states of TH1 and TH2 cytokines in patients with histamine-mediated allergic reactions. We believe that the given information about the mechanisms of action of *Ganoderma lucidum* in the form of the drug Asthmagan is sufficiently convincing for its possible use in the treatment of allergic rhinitis.

Key words: allergic rhinitis, type I hypersensitivity reaction, IgE, T-lymphocytes, cytokine Th1, cytokine Th2, *Ganoderma lucidum*.

Вступ. АР (алергічний риніт) є глобальною проблемою охорони здоров'я в усьому світі. В основі патогенезу алергічного риніту лежить реакція гіперчутливості I типу. Це хронічне захворювання дихальних шляхів, у разі не досить ефективного лікування якого значно обмежує повсякденне життя пацієнтів, також воно може призводити до розвитку інших коморбідних станів, таких як бронхіальна астма, кропив'янка, хронічний синусит та отит [1; 2].

В основі патогенезу алергічної форми захворювання лежить реакція гіперчутливості I типу [3]. При цьому формуються IgE-специфічні антитіла, які фіксуються на опасистих клітинах та базофілах крові. У разі повторного потрапляння алергену в організм відбувається його взаємодія з фіксованими IgE, що призводить до викиду медіаторів запалення з опасистих клітин (ацетилхоліну, гістаміну, протеаз, серотоніну, фактора хемотаксису еозинофілів, нейтрофілів), та стимуляція

метаболізму мембранних фосфоліпідів [4]. Первинні медіатори запалення та продукти метаболізму арахідонової кислоти – простагландини (PGD2) і лейкотрієни (LTС4) – викликають підвищення проникності судинного русла, набряк слизової оболонки дихальних шляхів, спазм гладкої мускулатури бронхів, інфільтрацію тканини еозинофілами [5].

Останні роки ознаменувалися суттєвим проривом у терапії АР. Уточнення механізмів хронічного запалення в патогенезі захворювання разом з появою високоєфективних засобів терапії дозволили розробити клінічні рекомендації та терапевтичні підходи, які суттєво підвищили якість життя пацієнтів, навіть у разі тяжкої форми захворювання [6; 7]. Встановлено, що у разі АЗ (алергічні захворювання) відбувається перебудова імунної системи на Th2-відповідь, що призводить до надмірної активації В-лімфоцитів, збільшення синтезу та секреції ІЛ-4 та ІЛ-5, розвитку IgE-залежних реакцій, а також зниження продукції ІЛ-2. Як відомо, ІЛ-2 є ключовим медіатором Th1-відповіді, асоційованим

з активацією макрофагів, проліферацією Т-лімфоцитів та продукцією IgG. Продемонстрована здатність цього цитокину *in vitro* підвищувати кількість рецепторів до кортикостероїдів [4]. Найважливішими медіаторами бронхіальної астми є ФНП-а, ІЛ-6, ІЛ-13 та ряд інших цитокинів [9; 10]. Дослідження останніх років виявили, що CD4⁺ Т-лімфоцити, що продукують ІЛ-17 (Th17), також залучені до антиген-індукованих запальних реакцій повітряношляхових шляхів. ІЛ-17, очевидно, є хемотаксичним фактором і сприяє рекрутуванню нейтрофілів у слизову оболонку дихальних шляхів [11].

Багато фахівців сходяться на думці, що тригером АР є імунозапальна відповідь, опосередкована Т-хелперними лімфоцитами другого типу (Th2). Th2-опосередкована форма АР є результатом складних взаємодій між вродженим та набутих компонентами імунітету [5; 12].

Незважаючи на певні успіхи, досягнуті у галузі патофізіології АР, залишається низка питань щодо значущості імунних механізмів у реалізації різних фенотипів АР. Регуляторні ланки імунної системи визначають клітинний склад запалення, спектр та активність продукції цитокинів та спрямованість взаємодії імунокомпетентних клітин. Згідно із сучасними уявленнями про порушення імунного гомеостазу, з дисбалансом у співвідношенні Th1/Th2 лімфоцитів, визначають як тип імунного реагування, який є основою формування IgE-залежного алергічного запалення у разі АР. Зміни в імунній системі ведуть до хронізації процесу та розвитку імунодефіцитних станів [14]. Вивчення процесів патогенезу на клітинному та молекулярному рівнях призводить до необхідності застосування індивідуального підходу до кожного пацієнта, а також визначає перспективні напрями наукових досліджень, стратегію діагностики та лікування пацієнтів. На сучасному етапі у вивченні патогенезу БА (бронхіальна астма) пріоритетні дослідження механізмів вродженої та адаптивної імунної відповіді та пошук нових патогенетично обґрунтованих підходів у діагностиці, профілактиці та лікуванні [15; 16]. Аналіз фенотипових особливостей імунопатогенетичних механізмів та ефективності різних програм фармакологічного контролю захворювання сприяє оптимізації вибору лікарських засобів з урахуванням варіанту (форми) АР та вираженості симптомів запалення дихальних шляхів [17].

Патогенетична значимість імунних механізмів та фенотипів бронхіальної астми обґрунтовує включення до програми терапії імуноотропних препаратів для досягнення контролю над захворюванням та поліпшення якості життя пацієнтів.

Алергія є прикладом опосередкованої гістаміном імунної відповіді, пов'язаної з активністю опасистих клітин. У дослідженні протиалергічних лікарських засобів слід враховувати природні захисні механізми організму або причинні фактори, які є зсувом цитокинів групи Th1 у бік цитокинів групи Th2, що лежить в основі алергічних реакцій, що викликаються гістаміном. Алергічна відповідь, опосередкована гістаміном, є зміною цитокину Th1 на цитокин Th2. Нещодавні клінічні дослідження встановили, що включення до раціону деяких грибів (з використанням гриба *Coriolus*

versicolor) здатне збалансувати імунні стани Th1 та Th2, тим самим звертаючи назад «зсув Th1 на Th2» [18; 19].

Більше 2000 років тому ганодерми використовувалася в Китаї, Японії, Кореї та Тайвані як популярні ліки для лікування різних захворювань, таких як гепатит, гіпертонія, гіперхолестеринемія та рак шлунка [20]. З погляду харчової імуномодуляції було помічено, що дієта та харчування можуть впливати на функціонування різних імунних параметрів. Цю концепцію можна використовувати у спробах запобігти чи пом'якшити алергічні реакції шляхом розробки цільових харчових продуктів чи інгредієнтів. У цьому сенсі є харчові продукти та інгредієнти, які демонструють потенціал, з особливим акцентом на про- та пребіотики, тобто бета-глюкани та грибові імуномодулюючі білки [21]. Бета-глюкани зв'язуються з клітинами імунної системи, такими як макрофаги та NK-клітини. Бета-глюкани, очевидно, виявляють свої імуномодулюючі ефекти у вигляді активації вроджених шляхів, тобто у макрофагах [22; 23], і було виявлено, що вони стимулюють продукцію TNF- α , IFN- γ та IL-12. Біологічна значимість грибкових імуномодулюючих білків (FIP) для пом'якшення алергії полягає у спостереженні, що вони здатні інгібувати харчові алергічні та респіраторно-алергічні реакції у моделях на мишах у разі перорального або назального застосування [24]. Коли препарати *G. lucidum* LZ-8 FIP перорально застосовували до 50 самців щурів, можна було спостерігати, що вони ефективні в імунотерапії у випадках запалення, спричиненого респіраторною алергією на *Dermatophagoides pteronyssinus* [24]. У подвійному сліпому дослідженні було вивчено 91 суб'єкт з персистуючою астмою середнього та важкого ступеня на тлі терапії преднізолоном, для порівняння ефективності, безпеки та імуномодулюючих ефектів застосовувалося лікування ASHMI (рослинна формула, що містить *Ganoderma lucidum*, *Radix Glycyrrhizae*, *Radix Sophorae Flavescentis*) порівняно з терапією преднізолоном протягом 4 тижнів [24]. У цьому дослідженні автори дійшли висновку, що протиастиматичне лікування травами виявилось безпечним та ефективним альтернативним лікарським засобом для лікування астми. На відміну від преднізолону, ASHMI не продемонструвала негативного впливу на функцію надниркових залоз, вона позитивно впливала на баланс Th1- та Th2-лімфоцитів. Нещодавно було завершено дослідження з вивчення безпеки, переносимості та імунологічних ефектів додаткового введення ASHMI (включаючи *Ganoderma lucidum*) до стандартної терапії кортикостероїдами (будесонід-пульмікорт турбохалер) у дітей віком 5–14 років з персистуючою астмою та алергічним ринітом у Китаї [25]. Результати показали, що ASHMI безпечна і добре переноситься дітьми. Як і очікувалося, як стандартна, так і ASHMI плюс стандартна група значно покращили клінічні симптоми. Однак покращення показників симптомів було більш вираженим у групі ASHMI плюс, ніж у групі, яка отримувала лише стандартну терапію, особливо щодо назальних симптомів. Крім того, група ASHMI плюс стандарт продемонструвала значно більше зниження загального IgE у сироватці ($p < 0,05$) та катіонного білку еозинофілів у сироватці ($p < 0,05$), але більш високі рівні

IFN- γ у сироватці ($p < 0,001$) через 3 місяці лікування порівняно з групою, яка отримувала стандартну терапію.

Мета досліджень – вивчення літератури з можливості впливу рослинних речовин як імуномодуючого препарату щодо відновлення нормального балансу між імунними станами цитокінів Th1 та Th2 у пацієнтів з гістамін-опосередкованими алергічними реакціями.

Матеріали і методи. Нами був проведений аналіз наукової літератури щодо можливості за допомогою імуномодуючих препаратів відновлювати баланс між імунними станами цитокінів Th1 та Th2 у пацієнтів з гістамін-опосередкованими алергічними реакціями.

Обговорення результатів. Ми вважаємо, що організм перебуває у «збалансованому» імунному стані, коли протягом 24 годин відбувається постійний рух між імунними станами Th1 та Th2. Ці два стани імунної системи взаємно гальмують і перебувають у балансі: організм проводить дванадцять (12) годин у стані Th1 (протівірусна, антибактеріальна та антипаразитарна активність), а потім дванадцять (12) годин у стані Th2 (прозапальна активність). Такі фактори, як стрес та хімічний вплив, послаблюють здатність нашого організму захищатися не за рахунок порушення клітинної імунної відповіді (Th1 – здатність організму розпізнавати та знищувати сторонні тіла) як такого, а за рахунок хронічного підвищення гуморального імунітету (Th2 – прозапальний стан), який зазвичай переважає у випадках локального загоєння ран або гістамін-опосередкованої алергічної реакції. Коли хронічне підвищення гуморальної імунної відповіді продовжується, це відомо як «зсув Th1 до Th2». У разі зміщення Th1 у Th2 картина цитокінів змінюється з антивірус-

ної, антибактеріальної та антипаразитарної (Th1) на запально-репаративну (Th2), але не повертається до стану Th1 протягом 12 годин. Ця хронічно підвищена прозапальна імунна відповідь називається імунним станом Th2. Нещодавні клінічні дослідження встановили, що харчування грибами (з використанням гриба *Coriolus versicolor*) здатне збалансувати імунні стани Th1 та Th2, тим самим звертаючи назад «зсув Th1 на Th2». З погляду харчової імуномодуляції було помічено, що дієта та харчування можуть впливати на функціонування різних імунних параметрів. Цю концепцію можна використовувати у спробах запобігти чи пом'якшити алергічні реакції шляхом розробки цільових харчових продуктів чи інгредієнтів. У цьому сенсі є харчові продукти та інгредієнти, які демонструють потенціал, з особливим акцентом на про- та пребіотики, тобто в-глюкани та грибові імуномодуючі білки.

Висновки. Аналіз наукової літератури з вивчення можливості впливу рослинних речовин як імуномодуючого препарату продемонстрував, що *Ganoderma lucidum* є ефективним засобом для відновлення нормального балансу між імунними станами цитокінів Th1 та Th2 у пацієнтів з гістамін-опосередкованими алергічними реакціями. Вважаємо, що наведена інформація про механізми дії *Ganoderma lucidum* у формі препарату Астмаган є досить переконливою для можливого використання у лікуванні алергічного риніту.

Перспективи подальших наукових досліджень. Отримані результати свідчать про перспективність подальшого дослідження препарату Астмаган як імуномодуючого рослинного препарату для модифікації відповіді імунної системи.

Конфлікт інтересів відсутній.

ЛІТЕРАТУРА

- Caruso M, Crisafulli E, Demma S et al. Disabling inflammatory pathways with biologics and resulting clinical outcomes in severe asthma. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2013. Vol. 13 (3). P. 393–402.
- Maslan J, Mims JW. What is asthma? Pathophysiology, demographics, and health care costs. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2014. Vol. 47 (1). P. 13–22.
- Li Y, Hua S. Mechanisms of pathogenesis in allergic asthma: Role of interleukin-23. *Respirology*. 2014. Apr 30.
- Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2008. Vol. 118 (11). P. 3546–3556.
- Murdoch JR, Lloyd CM. Chronic inflammation and asthma. *Mutation Research*. 2010. Vol. 690 (1–2). P. 24–39.
- Pelaia G, Cuda G, Vatrella A et al. Mitogen-activated protein kinases and asthma. *Journal of Cellular Physiology*. 2005. Vol. 202 (3). P. 642–653.
- Schofield ML. Asthma pharmacotherapy. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2014. Vol. 47 (1). P. 55–64.
- Kaminsky DA. Systems biology approach for subtyping asthma; where do we stand now? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014. Vol. 20 (1). P. 17–22.
- Brightling C, Berry M, Amrani Y. Targeting TNF- α : a novel therapeutic approach for asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008. Vol. 121 (1). P. 5–10.
- Burmeister Getz E, Fisher D, Fuller R. Human pharmacokinetics/pharmacodynamics of an interleukin-4 and interleukin-13 dual antagonist in asthma. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2009. Vol. 49 (9). P. 1025–1036.
- Cosmi L, Liotta F, Maggi E et al. Th17 cells: new players in asthma pathogenesis. *Allergy*. 2011. Vol. 66 (8). P. 989–998.
- Hammad H, Chieppa M, Perros F et al. House dust mite allergen induces asthma via Toll-like receptor 4 triggering of airway structural cells. *Nature Medicine*.
- Lambrecht B.N. The immunology of asthma. *Nat. Immunol.* 2015. Vol. 16, № 1. P. 45–56.
- Hirose K, Iwata A, Tamachi T, Nakajima H. Allergic airway inflammation: key players beyond the Th2 cell pathway. *Immunol. Rev.* 2017. Vol. 278, № 1. P. 145–161.
- Noutsiosa G. Childhood asthma: causes, risks, and protective factors; a role of innate immunity / Noutsiosa G, Florosa J. *Swiss. Med. Wkly.* 2014.
- Ozyigit LP. Innate lymphocyte cells in asthma phenotypes / Ozyigit LP, Morita H, Akdis M. *Clin. Transl. Allergy*. 2015. Vol. 5. P. 23.

17. Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities with in the asthma syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 127, № 2. P. 355–360.
18. Mycology News 8 for background on reversing TH1 and TH2 shifts with *Coriolus versicolor* supplementation in Chronic Fatigue Syndrome patients by Dr. Jean Monro – Breakspear Hospital. Tel: 44-44-1442-261-333. Available from: www.mycologyresearch.com.
19. Dr. Kenyon-Dove K. Observational Non-Controlled Study of the Use of *Coriolus versicolor* supplementation in 30 Cancer Patients. *Mycology News*. Vol. 1, p. 2. Edition 8. Available from: www.mycologyresearch.com; www.doveclinic.com.
20. Yun TK. Update from Asia. Asian studies on cancer chemoprevention. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1999; 889: 157–92.
21. Wichers H. Immunomodulation by food: promising concept for mitigating allergic disease? *Anal. Bioanal. Chem.* 2009; 395: 37–45.
22. Kataoka K, Muta T, Yamazaki S and Takeshige K. Activation of macrophages by linear (1 →3)- α -D-glucans. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (39): 36825–36831.
23. Volman JJ, Ramakers JD and Plat J. Dietary modulation of immune function by beta-glucans. *Physiol. Behav.* 2008; 94(2): 276–284.
24. Liu YH, Tsai CF, Kao MC, Lai YL and Tsai JJ. Effectiveness of Dp2 nasal therapy for Dp-2 induced airway inflammation in mice: using oral *Ganoderma lucidum* as an immunomodulator. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2003; 36: 236–242.
25. Wen MC, Wei CH, Hu ZQ, Srivastava K, Ko J, Xi ST, Mu DZ, Du JB, Li GH, Wallenstein S, Sampson H, Kattan M and Li XM. Efficacy and tolerability of antiasthma herbal medicine intervention in adult patients with moderate-severe allergic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005; 116 (3): 517–524.
26. Li XM. Complementary and alternative medicine in pediatric allergic disorders. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 9(2): 161–167.

Надійшла до редакції 09.05.2023 р.

Прийнята до друку 25.05.2023 р.