

# Иммуномодулирующие эффекты β-глюканов: основные механизмы и новые возможности

**Представление о том, что иммунная система наряду с другими регуляторными системами организма, нервной и эндокринной, играет важную роль в патогенезе многих (если не большинства) заболеваний, сегодня является одной из важнейших составляющих клинического мышления грамотного практического врача, пытающегося понять причины и патофизиологический механизм этих заболеваний [28]. В последние десятилетия был открыт еще один «фактор болезни» – приобретенные, или вторичные, иммунодефициты. Доказано, что состояние иммунологической реактивности в значительной степени определяет течение и исход многих заболеваний. В работах многих ученых различных отраслей медицины показано, что иммунная недостаточность чрезвычайно распространена как среди больных (в первую очередь пациентов с хронической патологией), так и в практически здоровой популяции [1-3, 28].**

Появилось много работ, в которых представлены результаты применения в клинической практике различных иммуномодулирующих препаратов, что создало предпосылки для принципиально новых подходов к постановке диагноза, терапии, определению прогноза и профилактике многих, особенно хронических, заболеваний и патологических состояний. Сегодня нельзя считать лечение квалифицированным без учета иммунного статуса больного и коррекции его расстройств [1-4, 6, 7, 28].

Как правило, иммунокорректирующие препараты служат дополнением к традиционной терапии и редко применяются самостоятельно. Доказано, что комплексное лечение с использованием иммуномодуляторов способствует сокращению продолжительности заболевания, более полному и стабильному выздоровлению, предупреждает хронизацию и рецидивы патологического процесса. С этим связан необычайно большой интерес врачей практически всех специальностей к проблеме иммунотерапии, средствам с иммуностимулирующим эффектом. Очень актуальным является также поиск новых эффективных и безопасных препаратов для коррекции иммунодефицитных состояний.

На протяжении многих лет специалисты отмечают рост в популяции рецидивирующих воспалительных заболеваний, которые можно рассматривать в качестве начального этапа формирования хронического патологического процесса, что может свидетельствовать о повышении распространенности иммунодефицитных состояний.

Причинами вторичных иммунодефицитов, помимо хронической патологии, интоксикации микробными и тканевыми токсинами, могут быть нарушения обмена веществ, ожоговая болезнь, медикаментозная интоксикация, хронический стресс, воздействие промышленных выбросов, а также влияние ряда других неблагоприятных факторов [1].

Клиническими признаками иммунодефицитных состояний являются: рецидивирующее течение инфекционно-воспалительных заболеваний, в том числе вызванных условно-патогенными микроорганизмами; частые аллергические реакции; аутоиммунные нарушения; новообразования различной локализации.

Для коррекции развивающихся на фоне различных заболеваний иммунодефицитов используют иммуномодуляторы – препараты, способные восстанавливать нарушенные функции иммунной системы. Наиболее часто с этой целью применяют средства, активирующие неспецифический иммунитет, в том числе препараты на основе β-глюканов. В настоящее время они получили широкое распространение в клинической практике и часто применяются как средства выбора [1]. В отличие от иммуностимуляторов инфекционной природы (эндотоксинов и бактерий) β-глюканы являются нетоксичными и безопасными веществами (класс GRAS по классификации FDA, США, 2001).

β-глюканы – полисахариды, присутствующие в клеточной стенке ряда растений и грибов. В отличие от других комплексных углеводов и липополисахаридов β-глюканы не обладают антигенными и пирогенными свойствами [2]. Они не растворимы и не подвергаются ферментативной фрагментации в желудочно-кишечном тракте [3].

С медицинской точки зрения, наибольший интерес представляют дрожжевые β-1,3/1,6-глюканы, обладающие иммуномодулирующими, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами [4-9]. В основе комплексного биологического влияния глюканов на организм лежит иммуностимулирующее воздействие [4, 5, 9], радиопротекторные свойства обусловлены способностью

связывать свободные радикалы [11], противоопухолевые – стимулировать синтез фактора некроза опухоли – ФНО [12], а противовоспалительные объясняются появлением в сыворотке крови фактора, стимулирующего продукцию транспортных белков острой фазы [13].

Исследования иммуномодулирующих, противоопухолевых и радиозащитных свойств дрожжевых β-глюканов проведены Н.П. Елиновой [4], М.А. Кашкиной [14], Г.Е. Аркадьевой [15]. Много работ советских ученых было посвящено изучению препарата Зимозан – полисахарида из оболочки дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* [16-20], который в 1969 г. был рекомендован Фармакологическим комитетом МЗ СССР для клинического применения в качестве неспецифического стимулятора реактивности организма.

В исследованиях американских авторов представлены результаты изучения иммуностимулирующих и противоопухолевых свойств глюкана Р [18], содержащего дрожжевой β-глюкан, который выпускался под названием Zymocel [19]. Об успешном применении дрожжевых β-глюканов в лечении злокачественных новообразований сообщается также в других работах [23-26].

N.R. DiLuzio [21] характеризует глюканы как стимуляторы иммунитета широкого спектра действия, повышающие резистентность организма к бактериальным, вирусным, грибковым, паразитарным инфекциям и снижающие вероятность развития новообразований, а также как эффективные адъюванты при вакцинации. Было установлено также, что β-глюканы стимулируют кроветворение как у интактных, так и у сублетально облученных животных [22]. W.M. Kulicke и соавт. установили, что глюканы, независимо от их молекулярной массы и растворимости, стимулируют продукцию моноцитами ФНО и супероксида [9].

Биологическим свойствам глюканов было посвящено также несколько обстоятельных научных обзоров [6-8], продемонстрировавших, что в качестве иммуномодуляторов наиболее эффективны β-глюканы, выделенные из грибов *S. cerevisiae*. Подробная характеристика иммуномодулирующей активности грибковых β-1,3/1,6-глюканов, которая обусловлена стимуляцией клеточного иммунитета, представлена в обзоре Ю.С. Оводова и соавт. [27] и работах других авторов [5, 6].

Р.М. Хаитов и соавт. [28], ссылаясь на J.W. Hadden [29], сообщают о двух препаратах на основе β-глюканов (Крестин и Лентинан), разрешенных к применению в зарубежных клиниках. Авторы отмечают, что эти средства, а также Zymocel усиливают микробицидную и туморцидную активность макрофагов и индуцируют синтез монокинов: интерлейкина-1 (ИЛ-1), ФНО и колониестимулирующего фактора роста (КСФ). De Felipe Junior и соавт. (1993); T.J. Babineau и соавт. (1994); D.A. Meira и соавт. (1996) в ходе экспериментов установили, что глюканы оказывают противоопухолевое действие, замедляя рост и уменьшая объем опухолей [50-52].

Способность различных β-глюканов защищать животных от гибели при заражении патогенными микроорганизмами была показана многими авторами [4, 7, 14, 15]. М.А. Кашкина [14] отметила повышение резистентности животных к заражению *E. coli* и *S. aureus* при введении глюканов. В работе Г.Е. Аркадьевой [15] показано, что при введении за сутки до заражения глюканы защищают мышей от стафилококкового сепсиса в 40-80% случаев.

Большое число работ посвящено изучению влияния Зимозана (глюканов Р и F) на устойчивость организма. Установлено, что они повышают резистентность экспериментальных животных к индуцированным бактериальным [30, 31], вирусным [31] и паразитарным инфекциям [32]. Показано благоприятное профилактическое влияние глюкана Р в отношении пневмококкового сепсиса (защита 91% зараженных животных vs 19% выживших в контроле). Глюкан Р повышал эффективность антибиотикотерапии при перитонитах, вызываемых анаэробными бактериями [31], и при многих кожных инфекциях [32]. Профилактический и терапевтический эффект глюкана установлен при экспериментальных вирусных инфекциях: наблюдался протекторный эффект при введении препарата за 3 и 7 дней до инфицирования мышей вирусами энцефаломиелита [31].



Відчуй життя без недуг!

Поєднує два найбільш активні природні імуномодулятори — бета-глюкани та екстракт ехінацеї

Підвищує неспецифічну резистентність та стимулює імунну відповідь

Має протизапальні властивості, попереджає розвиток інфекційних та запальних захворювань, їх рецидивів

Зручний у застосуванні — 1 капсула на добу



В периферической крови и тканях организма почти полностью отсутствуют  $\beta$ -глюкоаназы, поэтому  $\beta$ -глюканы играют роль своего рода стрессорных веществ, неспецифически активирующих защитные силы организма [4, 5].

Биологическая активность глюканов, в том числе иммуномодулирующая, зависит от типа и конфигурации связей, разветвленности боковых цепей и молекулярной массы полисахаридов, растворимости в воде и т. д. [4, 14, 49]. Пространственная структура  $\beta$ -1,6-глюканов определяет реализацию биологического действия [5, 6, 10]. Биологическая активность  $\beta$ -1,3-глюканов зависит как от структуры, так и от молекулярной массы [34]. Таким образом, участки 1,3-связанных остатков глюкозы являются необходимым условием для распознавания их соответствующими рецепторами. Доказано существование таких  $\beta$ -глюкановых рецепторов на поверхности клеток иммунной системы человека и их специфичность по отношению к  $\beta$ -1,3-глюканам [40].

В настоящее время установлены механизмы иммуномодулирующего действия  $\beta$ -глюканов. Они обусловлены выраженной селективностью в отношении специфических рецепторов на поверхности макрофагов, связывающихся с неразветвленным участком молекулы  $\beta$ -глюкана. В результате происходит активация макрофагов и реализация триггерных механизмов целого ряда процессов, направленных на иммунную защиту организма [36, 37].

С одной стороны, активируется фагоцитарная функция макрофагов, с другой – начинают усиленно синтезироваться цитокины (интерлейкины, интерферон), являющиеся сигналом для других клеток иммунной системы – Т-лимфоцитов, эпидермального и ангиогенного факторов роста [38, 39].

Установлено, что фармакологической мишенью  $\beta$ -глюканов являются клетки системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ). Так, введение глюкана мышам в течение трех дней приводит к значительному увеличению массы селезенки, богатой клетками СМФ [7, 33]. Первичными акцепторами дрожжевых  $\beta$ -глюканов являются макрофаги селезенки, легких, костного мозга, перитонеальные макрофаги и купферовские клетки печени. Стимулирующий эффект проявляется в виде пролиферации и активации моноцитов и макрофагов. Степень активации макрофагов зависит от дозы вводимых глюканов, процесс этот тимуснезависимый [35].

Кроме того, глюкан Р потенцирует специфическую цитотоксическую активность макрофагов, возникающую на 15-й день после иммунизации на фоне введения глюкана [35], такая стимуляция является прямой и происходит без участия растворимых факторов макрофагов и лимфоцитов.

$\beta$ -глюканы активируют клетки СМФ как прямым путем, так и через систему комплемента. Продукты активации обеих систем, действуя через соответствующие рецепторы, вовлекают в воспалительно-иммунный процесс все большее количество мононуклеарных фагоцитов, полиморфноядерных лейкоцитов, лимфоцитов, тучных клеток и тромбоцитов, обеспечивают мобилизацию, кооперацию и регуляцию клеточных процессов иммунного ответа. Стимулированные глюканами полиморфноядерные лейкоциты являются эффекторными клетками, разрушающими многие патогенные микроорганизмы, что, в свою очередь, оказывает существенное воздействие на течение и исход любого инфекционного процесса.

$\beta$ -глюканы способны стимулировать также Т-лимфоциты с увеличением уровня лимфокинов (ИЛ-1, ФНО, КСФ и др.) и НК-клетки. Повышение продукции ИЛ-1 усиливает созревание предшественников эффекторных клеток с выделением ИЛ-2. Через продукцию ИЛ-2  $\beta$ -глюканы генерируют антигенспецифические цитотоксические Т-лимфоциты [41], нормализуют или усиливают функцию Т-хелперов. Стимулирующее действие глюканов на Т-клетки, вероятно, связано с мобилизацией клеток костного мозга и угнетением клеток, образующих колонии В-лимфоцитов. Показано, что основным механизмом, с помощью которого иммунологические адьюванты подавляют рост опухолей, является противоопухолевое действие естественных киллеров. В зависимости от концентрации и времени воздействия глюканы способны как усиливать, так и угнетать их функцию [42].

Ряд авторов [7, 43, 44] установили гемопоэстимулирующий эффект глюканов, который, по мнению W. Deimann и D. Fahimi [45], опосредован активированными макрофагами, что сопровождается выделением ими КСФ. Он стимулирует образование предшественников мононуклеарных фагоцитов селезенки, где происходит их пролиферация с увеличением размеров органа [45]. В сыворотке крови повышается уровень гранулоцитарно-макрофагального КСФ [46]. КСФ сыворотки индуцирует все виды колоний миелоцитарного ряда.

КСФ способствует увеличению содержания предшественников гранулоцитарно-макрофагальной линии и ядродержащих клеток костного мозга. Одновременно происходит увеличение количества лейкоцитов и моноцитов периферической крови [47] и выделение эритропоэтина купферовскими клетками печени [48].

Обобщая изложенное, можно отметить, что активация иммунной системы  $\beta$ -1,3/1,6-глюканами проявляется гуморальными и клеточными феноменами.

*Гуморальные факторы:* возрастает уровень иммуноглобулинов IgM и IgG, ИЛ-1 и ИЛ-2, интерферона, КСФ, ФНО, белков острой фазы; одновременно происходит ингибирование иммуносупрессивных веществ, простагландинов.

*Клеточные факторы:* отмечается усиление фагоцитоза – увеличение числа и размеров макрофагов, их цитотоксичности и бактерицидной активности; активация НК, Т-киллеров, Т-хелперов; лимфотоксический эффект; увеличение числа антителообразующих клеток; стимуляция эндо- или экзогенного колониеобразования в костном мозге или селезенке; эффект кооперации Т- и В-лимфоцитов.

В результате количество выживших лабораторных животных повышается [5].

При этом необходимо подчеркнуть отличительную особенность иммуномодулирующего действия  $\beta$ -1,3/1,6-глюканов: они повышают активность иммунной системы без чрезмерной ее стимуляции, которая нередко приводит к возникновению аутоиммунных заболеваний.

Таким образом,  $\beta$ -глюканы способны модулировать функции иммунной системы – активировать местный (препятствуя проникновению патогенов) и системный иммунитет (обеспечивая уничтожение присутствующего в организме чужеродного генетического материала и восстановление иммунного гомеостаза). Выраженный иммуномодулирующий потенциал  $\beta$ -глюканов позволяет использовать их в лечении различной патологии, в том числе рекуррентных воспалительных и инфекционных заболеваний бактериальной, вирусной и грибковой природы, а также аллергических нарушений [3].

$\beta$ -глюканы оказывают противовоспалительное и противоаллергическое действие, проявляют антиоксидантные свойства, защищают организм от последствий стресса и обладают противоопухолевым действием. Есть данные, что они способствуют заживлению ран, снижению уровня холестерина, триглицеридов и глюкозы в крови.

Комплексное биологическое воздействие  $\beta$ -глюканов на организм, подтвержденное многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями, позволяет рассматривать их в качестве мультимодальных модуляторов биологической реактивности организма со значительным клиническим противомикробным (противовирусным и противогрибковым) и противоопухолевым потенциалом. Эти биополимеры являются первичными индукторами защитных механизмов организма (химических и иммунологических).

В настоящее время на рынке Украины присутствует лишь несколько средств на основе глюканов. В связи с этим представляется важным и перспективным появление нового иммуномодулирующего комплекса Иммундиале (30 капсул) – уникальной комбинации двух активных природных иммуномодуляторов: дрожжевых  $\beta$ -глюканов и экстракта эхинацеи. Одна капсула содержит 200 мг  $\beta$ -глюканов (1,3/1,6-глюканы – 70%) и 100 мг экстракта эхинацеи.

Иммундиале рекомендуется для коррекции нарушений иммунитета при острых и хронических воспалительных и инфекционных заболеваниях: кишечных инфекциях, заболеваниях печени (в т. ч. вирусных гепатитах В и С), воспалительных заболеваниях дыхательных путей (ларингит, фарингит, бронхит, пневмония) и урогенитального тракта (цистит, пиелонефрит, вагинит, генитальный герпес, урогенитальный хламидиоз, микоплазмоз); других воспалительных и инфекционных заболеваниях (рецидивирующий герпес, папилломатоз, хронический фурункулез, цитомегаловирусная инфекция) и при гиперпролиферативных состояниях; для укрепления организма и профилактики заболеваний.

При производстве Иммундиале используется высококачественное натуральное сырье, что обеспечивает эффективность и безопасность продукта. Он хорошо переносится, не имеет противопоказаний (исключения: индивидуальная непереносимость, беременность и лактация), прост и удобен в применении (1 капсула в сутки). Данный комплекс может применяться с целью повышения эффективности терапевтических мероприятий при различных заболеваниях, требующих иммунокоррекции.

Список литературы находится в редакции.



## НОВИНИ МОЗ



### У МОЗ розроблено Положення про центр первинної медико-санітарної допомоги

З метою дотримання державної політики децентралізації, зокрема Законів України «Про місцеве самоврядування в Україні», «Про добровільне об'єднання територіальних громад», «Про співробітництво територіальних громад», МОЗ підготовлено проект наказу «Про затвердження Положення про центр первинної медико-санітарної допомоги (ЦПМСД) та положень про його підрозділи», якими передбачається, що здійснення фінансового, матеріально-технічного забезпечення, виконання господарської функції ЦПМСД за рішенням ради об'єднаної територіальної громади (ОТГ) може здійснюватися виконавчим органом ОТГ.

Як відомо, ОТГ, утворені згідно із Законом України «Про добровільне об'єднання територіальних громад», перейшли на прямі міжбюджетні відносини в системі охорони здоров'я України, що передбачають фінансування з державного бюджету та мають право на пряме отримання коштів медичної субвенції, але в абсолютній своїй більшості не мають належної інституційної бази для надання медичної допомоги населенню у вигляді відповідних закладів охорони здоров'я.

Районні ЦПМСД, а також сільські амбулаторії, фельдшерсько-акушерські пункти, які є структурними підрозділами цих центрів, так само як і інші заклади охорони здоров'я районного рівня, нині перебувають у спільній комунальній власності всіх територіальних громад відповідних районів, і мають фінансуватися або напряму з районних бюджетів, або за рахунок міжбюджетних трансфертів, що передаються до районних бюджетів з інших місцевих бюджетів у порядку, встановленому ст. 93 Бюджетного кодексу України.

Запропоновані в Положенні зміни надають ОТГ можливість гнучкого вибору форми організації надання первинної медичної допомоги населенню. Серед них пропонується:

- створення ЦПМСД у великих громадах;
- укладання договорів із ЦПМСД сусідніх громад у рамках міжмуніципального співробітництва;
- організація надання первинної медичної допомоги лікарями загальної практики – сімейними лікарями, які провадять господарську діяльність з медичної практики як фізичні особи-підприємці та можуть перебувати з ЦПМСД у цивільно-правових відносинах.

Проект наказу вже обговорено в структурних підрозділах з питань охорони здоров'я обласних та Київської міської державної адміністрації. Наразі його надіслано для погодження до зацікавлених органів центральної виконавчої влади та соціальних партнерів.

### МОЗ напрацьовує нормативну базу для впровадження референтного ціноутворення та системи реімбурсації основних лікарських засобів

13 червня в МОЗ України під головуванням заступника міністра охорони здоров'я Романа Ілика відбулася міжвідомча нарада з питань цінової доступності лікарських засобів за участі представників Міністерства охорони здоров'я, Міністерства економічного розвитку та торгівлі, Міністерства фінансів, Державної фіскальної служби, Антимонопольного комітету України, Державної регуляторної служби України, представників громадськості.

Розглядалися питання щодо забезпечення населення якісними, ефективними та доступними лікарськими засобами шляхом впровадження референтного ціноутворення на них та системи реімбурсації основних препаратів, обговорювалися пропозиції до розроблених проектів нормативних актів.

Доопрацьовані проекти постанов з урахуванням пропозицій, наданих центральними органами влади, будуть підготовлені та подані до Кабінету Міністрів України найближчим часом.

За інформацією прес-служби МОЗ України