

Л.С. Осипова, к.м.н., доцент, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

# Іммуномодулюючі ефекти β-глюканів: основні механізми і нові можливості

**Представленоє о том, что іммунна система наряду с іншими регуляторними системами организма, нервної і ендокринної, іграє важливу роль в патогенезі багатьох (если не всіх) захворювань, сьогодні являється однією з найважливіших компонентів клінічного мислення грамотного практичного лікаря, що намагається розуміти причини та патофізіологічний механізм цих захворювань [28]. В останні десятиліття був відкритий ще один «фактор захворювання» – приобретені, або вторичні, іммунодефіцити. Доказано, що стан іммунологічної реактивності в значительній ступені визначає течію та исход багатьох захворювань. В дослідженнях багатьох учених різних спеціальностей показано, що іммунна недостаточність чрезвычайно поширенна як серед хворих (в першу очівницю), так і в практичній популяції [1-3, 28].**

Появилося багато робіт, в яких представлені результати застосування в клінічній практиці різних іммуномодулюючих препаратів, що створило предпосилки для принципово нових підходів до постановки діагноза, терапії, підтвердження прогноза та профілактики багатьох, особливо хронічних, захворювань та патологічних станів. Сьогодні неможливо сказати, що лікування кваліфіковане без урахування іммунного статуса хворого та корекції його патологічних процесів [1-4, 6, 7, 28].

Зазвичай, іммунокоригуючі препарати служать доповненням традиційної терапії та рідко застосовуються самостійно. Доказано, що комплексне лікування з застосуванням іммуномодуляторів сприяє скороченню тривалості захворювання, підвищує його стабільність та підвищує ймунну резистентність та рецидиви патологічного процесу. Цим пов'язано необхідною інтересом врачів практичної медицини до проблеми іммунотерапії, заснованої на застосуванні іммуностимулюючим ефектом. Особливо актуальним є пошук нових ефективних та безпосередніх препаратів для корекції іммунодефіцитних станів.

На протяженні багатьох років специалісти відзначають підвищений рівень захворюваності серед населення, який може бути обумовлений розширенням захворювань, що виникли внаслідок формування хронічного патологічного процесу, чи може свідчити про підвищену захворюваність.

Причинами вторичних іммунодефіцитів, поміж хронічною патологією, інтоксикації мікрофілами та хемоцитами, можуть бути нарушения обміну веществ, ожогова хвороба, медикаментозна інтоксикація, хронічний стрес, вплив промислових викидів, а також вплив ряду інших неблагоприятних факторів [1].

Клінічними признаками іммунодефіцитних станів є: рецидивуюче течіння інфекційно-воспалюючих захворювань, в тому числі викликаних условно-патогенними мікроорганізмами; часті алергічні реакції; аутоімунні порушення; новообразування різної локалізації.

Для корекції розвиваючихся на фоні різних захворювань іммунодефіцитів використовують іммуномодулятори – препарати, способні відроджувати нарушеної функції іммунної системи. Наразі часто з цією метою застосовують засоби, активуючі неспецифічний іммунітет, в тому числі препарати на основі β-глюканів. В настиче время вони отримали широке застосування в клінічній практиці та часто застосовуються як засоби вибору [1]. Відмінною перевагою іммуностимуляторів інфекційної природи (ендотоксинів та бактерій) β-глюканів є те, що вони є нетоксичними та безпосередніми засобами (клас GRAS по класифікації FDA, США, 2001).

β-глюкані – полісахариди, присутні в кліточній стінці ряду растенів та грибів. Відмінною перевагою β-глюканів є те, що вони не мають антигенних та пирогенних властивостей [2]. Вони не розтворюються в воді та не піддаються ферментативній фрагментуванню в жовочно-кишечному тракті [3].

С точки зору медицини, найбільший інтерес представляють дрожжеві β-1,3/1,6-глюкані, що мають іммуномодулюючими, протиінфекційними та протиінфекційними властивостями [4-9]. В основі комплексного біологічного впливу глюканів на організм лежить іммуностимулююче дієвість [4, 5, 9], яка обумовлена способністю

взаємодіяти з іммуннім системою та стимулювати вироблення інфекційних антител та інфекційних факторів. Глюкані використовують як стимулатори іммунітета широкого спектра дії, підвищуючи резистентність організму до бактеріальних, вірусних, грибкових, паразитарних інфекцій та снижуючи вероятність розвитку новообразувань, а також як ефективні адьювантів при вакцинації. Було установлено, що β-глюкані стимулюють кроветворення як у інтактних, так і у сублетально облучених тварин [22]. W.M. Kulicke та соавт. установили, що глюкані, незалежно від їх молекулярної маси та растворимості, стимулюють продукцію моноцитами ФНО та супероксиду [9].

Біологічними властивостями глюканів було посвячено також декілька обсягом наукових обзорів [6-8], продемонстровавши, що в качестве іммуномодуляторів найбільш ефективні β-глюкані, виділені з грибів *S. cerevisiae*. Подробна характеристика іммуномодулюючої активності грибкових β-1,3/1,6-глюканів, яка обумовлена стимуляцією кліточного іммунітета, представлена в обзорі Ю.С. Оводова та соавт. [27] та роботах інших авторів [5, 6].

Р.М. Хайтов та соавт. [28], ссылаючись на J.W. Hadden [29], повідомляють про дві препарати на основі β-глюканів (Креостін та Лентінан), застосовування яких в зарубіжних клініках. Автори відзначають, що ці засоби, а також Zymocel, підвищують мікроцидну та туморцидну активність макрофагів та індуцирують синтез монокінов: інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), ФНО та колоніестимулюючого фактора росту (КСФ). De Felipe Junior та соавт. (1993); T.J. Babineau та соавт. (1994); D.A. Meira та соавт. (1996) в ході експериментів установили, що глюкані оказують протиінфекційне дієвість, замедлюючи рост та зменшуючи об'єм опухолей [50-52].

Способністю різних β-глюканів захищати животних від гибелі при зараженні патогенними мікроорганізмами була показана багатьох авторами [4, 7, 14, 15]. М.А. Кашкина [14] відзначила підвищення резистентності животних до зараження *E. coli* та *S. aureus* при введенні глюканів. В роботі Г.Е. Аркадьєвої [15] показано, що при введенні за сутки до зараження глюкані захищають мишів від стафілококкового сепсиса в 40-80% випадків.

Больше числа робіт посвячено дослідженням Zymocela (глюканів Р та F) на стабільність організму. Установлено, що вони підвищують резистентність експериментальних животних до індуцированих бактеріальними [30, 31], вірусними [31] та паразитарними інфекціями [32]. Показано благоприятне профілактическе вплив глюканів Р в отношении пневмококкового сепсиса (захиста 91% заражених животних vs 19% живих в контролі). Глюкан Р підвищує ефективність антибіотикотерапії при перитонітах, вызваних аераобними бактеріями [31], та при багатьох інших інфекціях [32]. Профілактический та терапевтический ефект глюканів установлений при експериментальних вірусних інфекціях: набувся протекторний ефект при введенні препарата за 3 та 7 днів до зараження мишів вірусами енцефаломіеліту [31].



В периферической крови и тканях организма почти полностью отсутствуют  $\beta$ -глюканы, 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 неразвитенным 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 антигенного 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, перitoneальные 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, ко-операцию 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 NK-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 адъюванты 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 гемопоэзстимулирующий 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 ядросодержащих клеток костного мозга. Одновременно происходит увеличение количества лейкоцитов и моноцитов периферической крови [47] и выделение эритропоэтином 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 NK, 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 мультифункциональных модуляторов биологической реактивности организма со значительным клиническим противоинфекционным (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 эхиныцы. Одна капсула содержит 200 мг  $\beta$ -глюканов (1,3/1,6-глюканы – 70%) и 100 мг экстракта эхиныцы.

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 Іліка відбулася міжвідомча нарада з питань цінової доступності лікарських засобів за участі представників Міністерства охорони здоров'я, Міністерства економічного розвитку та торгівлі, Міністерства фінансів, Державної фіiscalної 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