

Бета-глюканы как основа создания средств иммуномодулирующего действия

Резюме. Бета-глюканы — эффективные иммуномодулирующие агенты, широко используемые в медицинской практике во всем мире. Открытие этой группы натуральных активных веществ с минимумом побочных эффектов с точки зрения современной медицины очень важно. Эффективность лечения и профилактики многих заболеваний бета-глюканами основана на коррекции неустойчивости иммунной системы и неоднократно подтверждена многими экспериментами и клиническими исследованиями. Данный литературный мини-обзор посвящен международным исследованиям механизмов действия, иммуномодулирующей активности бета-1,3/1,6-глюканов при различных заболеваниях, требующих иммунокоррекции.

Бета-глюканы представляют собой семейство полисахаридов мономеров D-глюкозы, соединенных посредством бета-гликозидных связей и отличающихся между собой молекулярной массой, плотностью и трехмерной структурой. Биологическая активность глюканов многовекторна и зависит от многих факторов, прежде всего, от типа и конфигурации связей между составляющими остатками сахаров, степени разветвленности боковых цепей биополимеров, молекулярной массы полисахаридов, растворимости в воде. Наиболее активной в биологическом отношении формой бета-глюканов является бета-1,3/1,6-глюкан, в молекуле которого глюкоза привязана к позициям 1 и 3, а также молекула имеет ответвления в позициях 1 и 6 (Bohn J.A., BeMille J.N., 1995). Чаще всего данный тип бета-глюканов содержится в некоторых видах дрожжевых грибов, бактерий, а также грибов (в частности, в вешенке обыкновенной — *Pleurotus ostreatus*), что является весьма привлекательным с позиции источников их получения.

Бета-глюканы — это крупные молекулы, не подвергающиеся ферментативной фрагментации в желудочно-кишечном тракте. Они захватываются клетками слизистой оболочки кишечника и активно переносятся в подслизистый слой, где активируют макрофаги, а через них — лимфоциты, ответственные за защиту эндотелия, то есть за местный иммунитет (Seijelid R. et al., 1981; Young S.H. et al., 2001). Благодаря механизму репопуляции активированные лимфоциты из слизистой оболочки кишечника диссеминаруют в слизистые оболочки различных органов, обеспечивая, таким образом, их защиту от инфекций (Беседнова Н.Н. и соавт., 2000).

Механизм действия бета-1,3/1,6- глюкана в общем виде может быть объяснен его выраженной селективностью в отношении специфических рецепторов (Dectin-1, Complement 3, Lactosylceramide и др.) на поверхности макрофагов, связывающихся только с неразветвленным участком молекулы бета-глюкана, в результате чего происходит активация макрофагов, что приводит к реализации триггерных механизмов целого ряда процессов, направленных на иммунную защиту организма (Thornton B.P. et al., 1996; Brown G.D., Gordon S., 2001; Brown G.D. et al., 2002). С одной стороны, активируется фагоцитарная функция макрофагов, с другой — начинают усиленно синтезироваться и высвобождаться такие вещества, как цитокины (интерлейкины, интерферон), являющиеся сигналом для других клеток иммунной системы, например Т- лимфоцитов, фактора роста эпидермальных клеток, фактора ангиогенеза (Okazaki M. Et al., 1995; Williams D.L., 1997).

Часть бета-глюканов с током крови через воротную вену попадают в печень, где захватываются Купферовскими клетками, которые в ответ на взаимодействие с полисахаридами выделяют цитокины, активирующие системный иммунитет. Так, в частности бета-1,3/1,6-глюкан стимулирует продукцию фактора некроза опухоли, который, в свою очередь, активирует моноцитарную систему иммунитета (Sandula J. Et al., 1995).

Таким образом, бета-глюканы активируют как местный иммунитет, обеспечивая защиту организма от вторжений антигенов, так и системный иммунитет, что приводит к уничтожению уже проникшего внутрь организма чужеродного генетического материала и восстановлению иммунного гомеостаза. При этом следует подчеркнуть отличительную особенность иммуномодулирующего действия бета-1,3/1,6-глюкана, которая состоит в адекватном повышении активности иммунной системы без ее чрезмерной стимуляции, что нередко служит причиной возникновения аутоиммунных заболеваний.

Рациональная медикаментозная коррекция функциональной активности иммунной системы является необходимой мерой при многих заболеваниях и патологических состояниях организма. Наиболее целесообразным и патогенетически обоснованным является использование средств, активирующих именно первичное звено иммунитета — макрофаги. Активаторами макрофагов могут выступать вещества различной химической структуры и происхождения, например эндотоксины, вирусы, бактерии. Однако их использование далеко не всегда является высокоэффективным и безопасным относительно осложнений проводимой терапии, а соединения класса бета-1,3/1,6-глюкана и бета-1,3(D)-глюкана, напротив — безопасны, в том числе и в токсикологическом отношении (класс generally recognized as safe (GRAS) согласно классификации Food and Drug Administration (FDA), США, 2001) и их можно применять как энтерально, так и парентерально. Эта фармакокинетическая особенность бета-глюканов и обуславливает их широкое применение в медицинской практике.

Так, в исследовании M. Dóll и соавторов (2005) продемонстрирована хорошая переносимость препаратов бета-глюкана при пероральном применении, что сопровождалось выраженным повышением концентрации иммуноглобулина А. Здоровые добровольцы были разделены на три группы, ежедневно получавшие растворы бета-глюкана в трех различных концентрациях (100; 200 и 400 мг) в течение 4 дней в виде полосканий полости рта, которые затем предлагалось проглатывать. По завершении эксперимента показано значительное повышение концентрации иммуноглобулина А (от $65,8 \pm 29,4$ до $105,4 \pm 73,9$ мг/мл) в слюне пациентов в группе с наибольшей концентрацией бета-глюкана в растворе (400 мг/сут). Растворы бета-глюкана хорошо переносились всеми участниками исследования, побочных эффектов не выявлено.

Выраженная иммуномодулирующая активность бета-1,3/1,6-глюкана показана в клиническом исследовании возможности предупреждения инфекционных заболеваний, сепсиса и пневмоний у больных с тяжелыми множественными травмами. Участники клинического исследования бета-глюкана были распределены на две группы: контрольная (n=20) и основная (n=21). В результате исследования показано существенное уменьшение количества инфицирования больных (с 65 до 14,4%), а также смертности от инфекций (с 30 до 4,8% в контрольной и основной группах соответственно). Общая смертность снизилась с 42,1 до 23,5% в контрольной и основной группах соответственно (Lehne G. Et al., 2006).

Помимо выраженного **иммуномодулирующего действия** в плане как специфического, так и неспецифического иммунитета, бета-глюканы обладают антиоксидантными свойствами, что нашло подтверждение в экспериментальных условиях относительно уменьшения ишемических и, что особенно важно, реперфузионных повреждений. Кроме того, следует отметить наличие у анализируемого класса полисахаридов противоопухолевой (профилактика возникновения и диссеминации опухолей), противовоспалительной и противоаллергической активностей (de Felipe Júnior J. Et al., 1993; Babineau T.J. et al., 1994; Meira D.A. et al., 1996). Из местных эффектов бета-глюканов особого внимания заслуживает их способность стимулировать **процессы регенерации** путем активации кератиноцитов и фибробластов (Sugiyama A. Et al., 2010; Woo Y.I. et al., 2010).

Анализ и обобщение фармакодинамических эффектов бета-глюканов, выявленных в экспериментальных и клинических условиях, позволяют рекомендовать их к использованию в **качестве средств профилактики и лечения рекуррентных бактериальных, вирусных, грибковых, паразитарных инфекций в условиях первичных и вторичных иммунодефицитов различной этиологии, а также при аллергических заболеваниях (аллергический ринит, бронхиальная астма, атопическая экзема).**

Таким образом, в настоящее время показано, что бета-1,3/1,6-глюканы являются многовекторными модуляторами биологической реактивности организма со значительным иммуномодулирующим потенциалом, позволяющим использовать препараты на основе этого полисахарида для лечения и профилактики многих заболеваний и патологических состояний.

Использованы материалы журнала “Український медичний часопис. Актуальні питання клінічної практики”

- Bohn J.A., BeMille J.N. (1995) (1→3)-β-D-Glucans as biological response modifiers: a review of structure-functional activity relationships. Carbohydrate Polymers, 28(1): 3–14.
- Brown G.D., Gordon S. (2001) Immune recognition. A new receptor for beta-glucans. Nature, 413(6851): 36–37.
- Brown G.D., Taylor P.R., Reid D.M. et al. (2002) Dectin-1 is a major beta-glucan receptor on macrophages. J. Exp. Med., 196(3): 407–412.
- de Felipe Júnior J., da Rocha e Silva Júnior M., Maciel F.M. et al. (1993) Infection prevention in patients with severe multiple trauma with the immunomodulator beta 1-3 polyglucose (glucan). Surg. Gynecol. Obstet., 177(4): 383–388.
- Dóll M., Hauss R., Spermezan R. (2005) Anwendungsbeobachtung: Immunmodulierende Wirkung von (1,3),(1,6)-β-D-Glucan-Gezeigt an der Neopterin- und b-Defensin-Synthese. Naturheilpraxis, 5: 676–681.
- Lehne G., Haneberg B., Gaustad P. et al. (2006) Oral administration of a new soluble branched beta-1,3-D-glucan is well tolerated and can lead to increased salivary concentrations of immunoglobulin A in healthy volunteers. Clin. Exp. Immunol., 143(1): 65–69.
- Meira D.A., Pereira P.C., Marcondes-Machado J. et al. (1996) The use of glucan as immunostimulant in the treatment of paracoccidioidomycosis. Am. J. Trop. Med. Hyg., 55(5): 496–503.
- Okazaki M., Adachi Y., Ohno N., Yedomae T. (1995) Structure-activity relationship of (1→3)-beta-D-glucans in the induction of cytokine production from macrophages, in vitro. Biol. Pharm. Bull., 18(10): 1320–1327.
- Sandula J., Machová E., Hříbalová V. (1995) Mitogenic activity of particulate yeast beta-(1→3)-D-glucan and its water-soluble derivatives. Int. J. Biol. Macromol., 17(6): 323–326.
- Seijdelid R., Bögwald J., Lundwall A. (1981) Glycan stimulation of macrophages in vitro. Exp. Cell. Res., 131(1): 121–129.
- Sugiyama A., Hata S., Suzuki K. et al. (2010) Oral administration of paramylon, a beta-1,3-D-glucan isolated from Euglena gracilis Z inhibits development of atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. J. Vet. Med. Sci., 72(6): 755–763.
- Thornton B.P., Větvicka V., Pitman M. et al. (1996) Analysis of the sugar specificity and molecular location of the beta-glucan-binding lectin site of complement receptor type 3 (CD11b/CD18). J. Immunol., 156(3): 1235–1246.
- Babineau T.J., Marcello P., Swails W. et al. (1994) Randomized phase I/II trial of a macrophage-specific immunomodulator (PGG-glucan) in high-risk surgical patients. Ann. Surg., 220(5): 601–609.

**Диетическая добавка ТМ ГРИН-ВИЗА “Иммунитет Форте” - 90капсул
с содержанием 150мг бета-1,3/1,6- глюканов (клеточные стенки грибов
Saccharomycescerevisiae сертифицированных Kosher-Pareve, Halal, ISO 9001).**



green-visa.com