

А. А. Кириллов, В. А. Кирильчик, Г. Ф. Куракин, 3 курс, лечебный факультет
ГБОУ ВПО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

Научные руководители: д.м.н., проф. Г. А. Базанов, к.м.н., доц. Н.Ю.Колгина

АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ И ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ЛАМИНАРИИ И ПРЕПАРАТОВ НА ЕЕ ОСНОВЕ

В последнее время всё большую популярность набирает фитотерапия. В числе прочего, в медицине начинают использоваться даже такие необычные растения, как водоросли. В то же время, из-за ухудшения экологической обстановки и неправильного образа жизни снижается иммунитет населения, растёт частота вторичных иммунодефицитов. Среди бактерий же наблюдается тенденция к резистентности к привычным антибиотикам. Это подталкивает научный поиск в направлении новых веществ как иммуностимулирующего, так и антибактериального действия.

Цель исследования: изучить антибактериальную и иммуностимулирующую активность водорослей семейства Laminariaceae (*Laminariacichorioides*, *L. japonica*, *Costariacostata*).

Материалы и методы: использованы информационные материалы научных статей, книг, интернет-ресурсов.

Результаты: ламинария — это многолетнее растение семейства ламинариевых класса бурых водорослей, которое растёт в морях, имеет длинное листовидное слоевище зеленовато-коричневого цвета. Из более чем 30 000 водорослей, обитающих в водоемах земного шара, наибольший интерес вызывают *Laminaria cichorioides*, *L. japonica*, *Costaria costata*.

Растение содержит йод (2,7-3 %), большая часть которого находится в виде йодидов (40-90 %) и в виде йодорганических соединений (дийодтирозин и др.); углеводы — высокомолекулярный полисахарид ламинарин (до 21 %), различающийся по химическому составу у различных видов ламинарий. Кроме того, выделены маннит, L-фукоза, альгиновая кислота (до 25 %), фукоксантин, фукоидан, витамины B₁, B₂, B₁₂, макроэлементы (K, Ca, Mg, Fe) и микроэлементы (Mn, Cu, Zn, Cr, V, Se и другие) [10, 14].

Биохимической особенностью бурых водорослей (в т. ч. ламинарии) является высокое содержание альгиновой кислоты (13–54 % сухого остатка), которой и придаётся главная роль в фармакологическом действии ламинарии.

Альгиновая кислота имеет полианионный характер. Она способна эффективно ассоциировать со многими молекулами за счёт ионных взаимодействий или ковалентных связей, состоит из остатков β -D-маннуриновой и α -L-гулуриновой кислот, соединённых (1→4)-связями [11, 14]. Их соотношение в альгинатах, добываемых в различных странах, заметно отличается, что в свою очередь определяет и отличие физико-химических свойств. Именно комплекс этих свойств у альгинатов, в частности способность образовывать вязкие водные растворы, даже пасты, гомогенизирующие и эмульсионные свойства, пленкообразующая способность и ряд других, послужил основанием для широкого использования этих веществ в различных отраслях промышленности, в том числе и фармацевтической.

Альгиновая кислота, будучи использована как покрытие субстрата, способна ингибировать бактериальный рост [11]. Это соединение является эффективным сорбентом. Возможно, с этим связано то, что альгинаты абсорбируют и тем самым инактивируют циркулирующие иммунные комплексы, а также то, что альгинаты способны связывать избыточное количество IgE. Кроме этого, альгиновая кислота индуцирует синтез интерлейкина-12 и угнетает развитие Th₂, тем самым подавляя синтез IgE и аллергический иммунный ответ [4, 8, 13].

Альгинаты стимулируют фагоцитоз, что обеспечивает антимикробную, противогрибковую и противовирусную активность препаратов из ламинарии. Также альгинаты стимулируют синтез антител местной специфической защиты (иммуноглобулинов класса А) [4].

Таким образом, альгинаты способны подавлять патологические формы иммунного ответа и стимулировать защитные. Такой профиль иммунорегулирующего действия является благоприятным для клинического применения.

Являясь полиэлектролитами с высокой плотностью заряда, йодиды обладают антимикробными свойствами за счет ингибирования процессов активного транспорта. Так как бактерии имеют отрицательный заряд мембраны, а полимер — положительный, то образуется сильная электростатическая связь между полимером и мембраной бактерии. Вторым действующим фактором — это ионгидраты, которые сами по себе обладают активностью и эффективны в борьбе с микрофлорой. В ходе изучения свойств ПДДА йодида сахарозы была доказана его эффективность против грамотрицательных и грамположительных условно-патогенных бактерий [2, 6]. Таким образом, нельзя исключать того, что соединения йода из ламинарии обладают противомикробным действием. Но на настоящий момент нет и данных, позволяющих с уверенностью утверждать наличие такого действия.

Фукоидан представляет собой сульфатированный полисахарид растительного происхождения, содержащий L-фукозу в качестве основного компонента, а также галактозу, маннозу, ксилозу, глюкуроновую кислоту в небольших количествах. Фукоиданы отличаются чрезвычайно широким спектром биологического действия на организмы, однако структурная гетерогенность этого класса полисахаридов до сих пор не позволяет полностью установить связь их структуры с активностью.

Существует точка зрения, что иммуностимулирующее действие ряда полисахаридов естественного происхождения связано с их полианионным или поликатионным характером, что придает им способность к многоточечному кооперативному взаимодействию с мембраной иммунокомпетентных клеток. Сообщается, что к настоящему времени совместными усилиями российских и иностранных ученых установлено, что сульфатированные полисахариды из бурых водорослей являются агонистами рецепторов клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Однако проблемы выяснения элементов тонкого строения фукоиданов, которые также могут отвечать за их биологическое действие, не сняты с повестки дня. Фукоиданы являются антикоагулянтами, иммуномодуляторами, антивирусными, антибактериальными и антиопухолевыми агентами [1].

Ламинараны (или ламинарины) — запасные полисахариды водорослей. Установлено, что растворимый ламинарин стимулирует секрецию фактора некроза опухоли α (ФНО- α), повышает функциональную активность макрофагов и цитотоксических Т-лимфоцитов. Кроме того, олигомеры ламинарина значительно подавляют пролиферацию человеческих лейкемических клеток U937, индуцируя образование ФНО- α моноцитами человека, оказывают противовирусное и фунгицидное действие, особенно в условиях иммунодефицита. Применение ламинарина эффективно для лечения антибиотикорезистентных нозокомиальных инфекций, что сопровождается регуляцией синтеза цитокина. Кроме того, при заболеваниях, вызванных патогенными бактериями, ламинарин нормализует секрецию трийодтиронина, тироксина, тестостерона [7].

В отличие от многих перечисленных выше компонентов ламинарии, действующих на иммунную систему, фукоксантин является не полисахаридом, а каротиноидом. Он обладает противоопухолевым и противовоспалительным действием. Противоопухолевое действие связывают с индукцией апоптоза. Обработка раковых клеток фукоксантином активирует каспазы-3, -8 и -9, снижает уровень подавляющего апоптоз белкового фактора Bcl-2.

Противовоспалительный эффект фукоксантина связан с его действием на макрофаги. Фукоксантин снижает активность iNOS и COX-2, понижая соответственно выработку NO и PGE₂. Также он дозозависимо снижает выработку TNF- α , IL-6 и IL-1 β [12].

Таким образом, компоненты ламинарии действуют неодинаково на все иммунные реакции — некоторые реакции стимулируются, в то время как другие — подавляются. Более того, разные вещества в составе ламинарии могут быть даже антагонистами по отношению к иммунорегуляции. Так, ламинарин стимулирует секрецию TNF- α , а фукоксантин её угнетает. Таким образом, биологически активные вещества ламинарии оказывают комплексное иммуномодулирующее действие на живые организмы.

Известны препараты из ламинарии и её компонентов, которые используются как противомикробные и иммуностимулирующие средства.

Альгипор — герметически упакованные стерильные листы пористого материала, содержащие смесь натрий-кальциевой соли альгиновой кислоты с антисептиком фурацилином. При контакте с раной повязка приобретает гелеобразную форму, что способствует уменьшению болевого синдрома. Препарат обладает выраженными кровоостанавливающими и дренирующими свойствами, поглощает раневой экссудат, ускоряет очищение ран, противодействует их инфицированию. Повязки стимулируют процессы регенерации кожи, её эпителизацию.

Альгимаф — герметически упакованные стерильные листы пористого материала, содержащие смесь натрий-кальциевой соли альгиновой кислоты с сульфаниламидным препаратом мафенида ацетатом и антиоксидантом фенозаном. Характер действия на рану аналогичен действию альгипора, но благодаря содержанию антиоксиданта альгимаф обладает более выраженным лечебным эффектом.

Мазь «Альгофин» — комбинированный препарат, содержащий вещества естественного происхождения: натриевые соли жирных кислот, каротиноиды, альгинаты, производные хлорофилла и пленкообразователи на основе естественного воска. Мазь обладает противомикробным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных, спорообразующих и аспорогенных микроорганизмов: стафилококков, стрептококков, синегнойной и кишечной палочек, клебсиелл, клостридий, пептококков и других микроорганизмов в виде монокультур и микробных ассоциаций, которые имитируют грунтовые загрязнения, а также в отношении госпитальных штаммов бактерий с полирезистентностью к другим химиотерапевтическим препаратам. Альгофин эффективен также в отношении протей, пневмококка, клебсиеллы, риносклеромы и грибов рода *Candida* [3].

Масляный мацерат (масляная настойка) воздушно-сухого сырья ламинарии сахаристой подавляет рост неспорогенных анаэробных бактерий рода *Bacteroides*. Используется в косметике (кремах, лосьонах для тела) [5].

Заключение

Значительная часть противомикробного и иммуностимулирующего эффекта ламинарии приходится на различные полисахариды и соединения йода. Изучены биологические эффекты каждого класса соединений, в том числе с молекулярно-фармакологических позиций.

Противомикробное и иммуностимулирующее действие ламинарии обусловлено не одним классом веществ, а их комплексом. Кроме того, действие различных компонентов ламинарии на иммунную систему является разнонаправленным, что обуславливает не столько стимулирующее, сколько регуляторное действие на иммунный ответ. При этом способность подавлять патологические реакции и стимулировать защитные является благоприятным условием для применения препаратов ламинарии и её компонентов в клинике. Тем не менее, многие вещества в составе ламинарии, несмотря на различия в биологических мишенях действия, проявляют противомикробный и иммуностимулирующий эффект, что обуславливает их определённый синергизм.

Что касается молекулярных основ действия этих веществ, то к настоящему времени уже накоплены некоторые данные о вторичных посредниках их иммунорегулирующего эффекта, однако первичные молекулярные мишени и взаимоотношения «структура-свойство» компонентов ламинарии остаются до конца не исследованными.

Литература

1. Беседнова Н. Н. Морские гидробионты — потенциальные источники лекарств — [Электронный ресурс] — URL: <http://hmes-journal.narod.ru/HMES57-2014/hmes-57-2014-art01.pdf> — дата обращения: 26.02.2016.
2. Веденеева Н. В., Нечаева О. В., Заярский Д. А., Тихомирова Е. И. Изучение фильтрующих свойств модифицированных органобентонитовых гранул в отношении санитарно-показательных микроорганизмов воды — Фундаментальные исследования, 2013, №6, часть 4 — [Электронный ресурс] — URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=31660> — дата обращения: 26.02.2016.
3. Зюзук Б. М., Куцик Р. В. Ламинария сахаристая — [Электронный ресурс] — URL: http://oblepiha.com/lekarstvennye_rasteniya/738-laminariya-saharistaya.html — дата обращения: 27.02.2016.
4. Никишин В., Ткаченко И., Торозова О. Водоросли, которые лечат — Эксмо, 2005.
5. Пампуха А. Г., Лисишников Л. П. Исследование антимикробной активности мацерата воздушно-сухого сырья ламинарии сахаристой (*Laminariasaccharinal.*, *Laminariaceae*) — Евразийский Союз Учёных, №7-7(16)/2015 — [Электронный ресурс] — URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-antimikrobnoy-aktivnosti-matserata-vozdushno-suhogo-syrya-laminarii-saharistoy-laminaria-saccharina-l-laminariaceae> — дата обращения: 26.02.2016.
6. Русский орфографический словарь — [Электронный ресурс] — URL: <http://lopatin.academic.ru/48159/йодиды> — дата обращения: 27.02.2016.
7. Струсовская О. Г., Буюклинская О. В. Возможности использования ламинарина в медицине. Обзор литературы — Экология человека №11/2009 — [Электронный ресурс] — URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-ispolzovaniya-laminarina-v-medsine-obzor-literatury> — дата обращения: 25.02.2016.
8. Хотимченко Ю. С., Ермак И. М., Бедняк А. Е. и др. — Фармакология некрахмальных полисахаридов — Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук, №1/2005 — [Электронный ресурс] — URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/farmakologiya-nekrahmalnyh-polisaharidov> — дата обращения: 26.02.2016