

УДК 615.37:[615.324:574.52](265)

## ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ ИЗ ГИДРОБИОНТОВ ТИХОГО ОКЕАНА: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ

Поиск регуляторов иммунных процессов и изучение механизмов их действия привлекает в последние десятилетия внимание исследователей многих стран. На фоне снижения эффективности традиционных методов терапии соматических и инфекционных заболеваний, роста устойчивости патогенных микроорганизмов к имеющимся лекарственным средствам продолжает оставаться актуальной разработка новых эффективных и безвредных иммуномодуляторов, в том числе и природного происхождения.

Большой интерес к иммуноактивным препаратам в настоящее время обусловлен расширением возможностей оценки иммунного статуса человека, а также глубоким пониманием многих механизмов формирования первичных и вторичных иммунодефицитов, иммунопатогенеза аутоиммунных, аллергических и онкологических заболеваний.

Иммуномодуляторами могут быть вещества различной химической природы из представителей наземной и морской флоры и фауны [2]. Природные биологически активные вещества, полученные из объектов наземной флоры и фауны, послужили основой для создания многих современных лекарственных средств и биологически активных добавок к пище иммуностропного действия. Во всем мире в качестве источников получения новых иммуномодуляторов все чаще используют морские биологические ресурсы.

В результате систематических исследований морских гидробионтов (водорослей, рыб, беспозвоночных) получены многоплановые данные, свидетельствующие о том, что общим их свойством является продуцирование биологически активных веществ уникальной химической структуры, обладающих способностью действовать на различные компоненты врожденного и приобретенного иммунитета [4].

Уникальность морских биологически активных веществ связана с условиями существования гидробионтов в водной среде, характеризующейся высоким содержанием соли, слабым освещением или его полным отсутствием, высоким давлением и необычно высокими или низкими температурами. Подобные условия жизни обеспечивают отличия морских организмов и их метаболитов от наземных. Морские гидробионты характеризуются не только разнообразием и высокой эффективностью содержащихся в них биологически активных веществ, которые зачастую лишены отрицательных свойств, присущих веществам, полученным из наземных объектов, но и широкой и успешно воспроизводимой сырьевой базой некоторых из них.

С другой стороны, к настоящему времени еще не описаны даже основные свойства многих морских гидробионтов. Одной из причин такого положения являются трудности, связанные с заготовкой сырья, и вы-

деление активных веществ в необходимых количествах. Тем не менее биологически активные вещества морского происхождения являются образцами химических соединений, которые после синтеза или получения их биотехнологическими методами займут достойное место среди других фармакологических препаратов.

В России изучением биологически активных веществ морских гидробионтов занимаются в Тихоокеанском институте биоорганической химии ДВО РАН, в Институте биологии моря ДВО РАН, Тихоокеанском океанологическом институте им. В.И. Ильичева ДВО РАН, Тихоокеанском научно-исследовательском рыбохозяйственном центре (ТИНРО-центре), Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Азовском научно-исследовательском институте рыбного хозяйства и океанографии, Северном отделении Полярного научно-исследовательского института морского рыбного хозяйства и океанографии им. Н.М. Книповича, Всероссийском НИИ рыбного хозяйства и океанографии, НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, Владивостокском государственном медицинском университете и других научных учреждениях.

Дальний Восток располагает богатейшими и уникальными сырьевыми ресурсами для создания в регионе промышленного производства биологически активных веществ. Разработка научных основ дальнейшего развития биотехнологий для применения в здравоохранении, медицинской, пищевой промышленности, использование современных наукоемких технологий переработки биологических ресурсов в хозяйственном комплексе региона, ориентированном сегодня преимущественно на вывоз сырья, позволит более рационально и экономически целесообразно использовать природные богатства Дальнего Востока.

Существенный вклад в разработку новых иммуномодуляторов из морского сырья внесли совместные исследования НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН и ТИНРО-центра. Были исследованы иммуномодулирующие свойства поликатионных и полианионных полисахаридов (фукоиданов, хитозана и их производных), а также низкомолекулярные соединения морского происхождения (сульфатированные полиоксистероиды, пептиды, нуклеиновые кислоты, комплексы аминокислот) из морских беспозвоночных, водорослей и рыб. В настоящее время иммуномодуляторы из гидробионтов исследуются в качестве модификаторов других функций организма: для регуляции процесса старения организма, изменения функциональной активности системы гемостаза, оказания гепатозащитного,

антивирусного, антибактериального действия и пр. В результате проведенных работ создана основа для конструирования оригинальных иммуномодуляторов (лекарственных форм и биологически активных добавок).

Большое внимание исследователей привлекают сейчас фукоиданы – сульфатированные полисахариды из бурых водорослей [5–7]. В Тихоокеанском институте биоорганической химии ДВО РАН разработан метод получения новых фукоиданов из бурых водорослей *Fucus evanescens*, *Laminaria japonica*, и *Laminaria cichorioides*, имеющих обширный ареал, достаточные запасы и являющихся богатым источником фукоиданов. Иммуномодулирующее действие фукоиданов достаточно полно представлено в ряде обзоров [5, 6]. Фукоиданы ускоряют созревание дендритных клеток, стимулируют фагоцитарные процессы и кислородзависимые механизмы бактерицидности нейтрофилов, обладают адьювантным действием, модулируют продукцию цитокинов. При исходно низком уровне спонтанной выработки цитокинов фукоидан обладает способностью к преимущественной индукции провоспалительных цитокинов. Это может быть механизмом, который обеспечивает влияние препаратов на развитие воспалительной реакции на ранних этапах инфекционного процесса и стимулирует экспрессию молекул адгезии, выход нейтрофилов в воспалительный очаг, активацию нейтрофилов, макрофагов и натуральных киллеров, усиление фагоцитоза и продукции супероксидных радикалов фагоцитами, пролиферацию лимфоцитов, а также увеличение синтеза  $\gamma$ -интерферона НК-клетками.

Из других свойств фукоиданов, исследованных в последние годы, следует отметить прямое антикоагулянтное, противовирусное, антитоксическое действие, а также гепатозащитный эффект [10, 11].

Сочетание иммуномодулирующих свойств с антикоагулянтной активностью делают перспективным использование фукоидана для улучшения гемореологии, микроциркуляции и снижения склонности к тромбозам при оперативных вмешательствах и консервативном лечении состояний, сопровождающихся развитием синдрома внутрисосудистого свертывания крови (травмы, комбинированные поражения, интоксикации, сепсис, инфекционные болезни), а также вторичной иммунологической недостаточности.

Иммуностимулирующим действием обладает ДНК из молок рыб, в частности осетровых и лососевых [1, 9, 13]. К настоящему времени существуют лекарственные препараты и биологически активные добавки, созданные на основе гонад осетровых. В ТИНРО-центре разработана биологически активная добавка к пище на основе ДНК из молок лососевых рыб, которая используется в качестве средства сопровождения базисной терапии у онкологических больных, а также при инфекционных болезнях [13].

Регуляторами многих биологических процессов в организме, в том числе иммунных, являются со-

единения пептидной природы [2]. Сотрудниками НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, ТИНРО-центра и Владивостокского государственного медицинского университета проведены широкие исследования тинростима – пептида из нервной ткани дальневосточного кальмара. Механизмы действия этого биополимера хорошо изучены и достаточно полно представлены в литературе [5, 6]. Тинростим в качестве биологически активной добавки к пище с хорошими результатами применяли в качестве средства сопровождения базисной терапии псевдотуберкулеза, гепатитов, гонореи, пневмоний, а также при гнойных осложнениях хирургических вмешательств и т.д. В настоящее время проводятся экспериментальные исследования лекарственной формы тинростима.

Несмотря на многочисленные исследования противомикробных, противоопухолевых, противовоспалительных свойств хитозанов, полученных из разных источников, интерес к новым производным этих полисахаридов не угасает. Это обусловлено необходимостью изменить некоторые физико-химические свойства хитозана (нерастворимость, высокая вязкость в нейтральных и щелочных водных растворах, плохая всасываемость из желудочно-кишечного тракта) без потери биологической активности. Сотрудники НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН и Тихоокеанского института биоорганической химии ДВО РАН исследовали в этом плане производные этого полисахарида, которые отличаются от исходного хитозана низкой молекулярной массой, хорошей растворимостью в воде, лучшей всасываемостью в желудочно-кишечном тракте [8]. Для дальнейшей работы отобраны образцы, обладающие различной биологической активностью.

Большой интерес представляют исследования иммуномодулирующей активности липополисахаридов и полисахаридов из морских протеобактерий, проводимые учеными Тихоокеанского института биоорганической химии ДВО РАН и НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН [12]. Описано свойство этих биополимеров подавлять адгезию патогенных микроорганизмов к клеткам макроорганизма, что открывает перспективы создания на их основе новых антиадгезивных препаратов.

Изучение природных соединений морского происхождения привело к открытию новых типов биологически активных веществ, представляющих интерес для медицины в качестве потенциальных иммуномодуляторов и модификаторов биологического ответа. К таким веществам относятся полярные вторичные метаболиты иглокожих, имеющие уникальное химическое строение. Стероиды офиур обладают цитотоксической, антигрибковой и антивирусной активностью, являются ингибиторами или активаторами ферментов. Исследования А.К. Гажа и др. [3] показали, что эти биополимеры повышают уровень врожденного иммунитета: существенно усиливают

способность нейтрофилов к адгезии на пластике, активируют кислородзависимые механизмы бактерицидности этих клеток, увеличивают их фагоцитарную активность. Установлена зависимость активности соединений от строения их молекул.

Полиоксистероиды увеличивают уровень антител в сыворотке крови и число антителообразующих клеток в селезенке к тимусзависимому антигену (эритроцитам барана), снижают интенсивность гиперчувствительности замедленного типа к этому антигену. Все исследованные образцы полиоксистероидов усиливали спонтанную продукцию провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкина-8, – вырабатываемых в культуре клеток цельной крови преимущественно мононуклеарными фагоцитами. Сульфатированные оксистероиды в разной степени обеспечивают защитный эффект при экспериментальной сальмонеллезной инфекции.

Результаты комплексных фундаментальных и прикладных исследований институтов различного профиля демонстрируют перспективы целесообразности дальнейшего поиска соединений из морских гидробионтов, обладающих полезными свойствами, могущих стать основой для создания лекарственных препаратов иммуностропного действия. Такие биологически активные вещества можно использовать при острых и хронических заболеваниях, ведущим патогенетическим фактором которых являются иммунодефицитные синдромы. Представляется столь же убедительной целесообразность применения иммуноактивных препаратов из морских гидробионтов в качестве профилактических средств – позитивных модификаторов биологического ответа клеток на агрессивные экзогенные и эндогенные воздействия. На основе соединений из морских гидробионтов и их синтетических аналогов в ближайшие годы, несомненно, будут созданы новые эффективные лекарственные препараты иммуностропного действия.

Данный номер «Тихоокеанского медицинского журнала» создан на основе материалов, представленных на Всероссийской конференции «Иммуномодуляторы природного происхождения». Тематика конференции охватывает как теоретические вопросы, отражающие достижения в области разработки новых иммуномодулирующих препаратов, так и прикладные аспекты использования иммуномодуляторов в различных областях медицины. Приводятся результаты экспериментального и клинического изучения эффективности иммуномодуляторов различной химической природы. Организаторы конференции выражают надежду на то, что она послужит дальнейшему развитию этого направления иммунологии.

#### Литература

1. Беседнова Н.Н., Эпштейн Л.М. Дезоксирибонуклеиновая кислота из молок лососевых рыб: пособие для врачей. Владивосток, 2003. 48 с.

2. Беседнова Н.Н., Эпштейн Л.М. Иммуноактивные пептиды из гидробионтов и наземных животных. Владивосток: ТИИРО-центр, 2004. 248 с.
3. Гажа А.К., Левина Э.В. Запорожец Т.С. Влияние сульфатированных полиоксистероидов из морских иглокожих на функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов // Журн. микробиол. 2006. № 3. С. 101–103.
4. Еляков Г.Б., Стоник В.А. Морская биоорганическая химия – основа морской биотехнологии // Известия АН: серия химия. 2003. № 1. С. 1–18.
5. Запорожец Т.С. Клеточные и молекулярные механизмы иммуномодулирующего действия биополимеров морских гидробионтов: дис. ... д-ра мед. наук. Владивосток, 2006. 365 с.
6. Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н. Иммуноактивные биополимеры из морских гидробионтов. Владивосток, 2007. 218 с.
7. Звягинцева Т.Н., Беседнова Н.Н. Елякова Л.А. Структура и иммуностропное действие 1 $\rightarrow$ 3; 1 $\rightarrow$ 6- $\beta$ -D-глюканов. Владивосток: Дальнаука, 2002. 160 с.
8. Иванушко Л.А., Соловьева Т.Ф., Запорожец Т.С. и др. Сравнительное изучение иммуномодулирующих свойств хитозана и его производных // Мед. иммунология. 2007. Т. 9, № 5. С. 397–404.
9. Каплина Э.Н. Некоторые итоги клинического применения препарата «Деринат» с 1976 по 2000 год // Использование препарата «Деринат» в различных областях медицины: тез. докл. 1-й Всероссийской научно-практ. конф. М., 2000. С. 47.
10. Кузнецова Т.А. Коррекция нарушений иммунитета и гемостаза биополимерами из морских гидробионтов (экспериментальные и клинические аспекты): дис. ... д-ра мед. наук. Владивосток, 2009. 316 с.
11. Макаренко И.Д., Компанец Г.Г., Запорожец Т.С. Ингибирование адгезии патогенных микроорганизмов на эукариотических клетках // Журн. микробиол. 2006. № 6. С. 56–60.
12. Смолина Т.П. Горшкова Р.П., Назаренко Е.Л. и др. Блокирование адгезии *Yersinia pseudotuberculosis* с помощью полисахаридов, выделенных из морских микроорганизмов *Pseudoalteromonas* // Тихоокеанский медицинский журнал. 2001. № 2. С. 18–20.
13. Федянина Л.Н. Иммуномодулирующая активность низкомолекулярной ДНК из молок лососевых рыб (фундаментальные и прикладные аспекты): дис. ... д-ра мед. наук. Владивосток, 2007. 320 с.

#### PACIFIC HYDROBIONTS-DERIVED IMMUNE RESPONSE MODULATING AGENTS: FUNDAMENTAL AND APPLIED ASPECTS

*Summary* – This is an advanced paper related to the results and prospects of research into marine hydrobionts that contain biologically active substances of unique chemical structure known to produce effect on various components of innate and acquired immunity. The Far East abounds in natural resources that suffice to stimulate regional production-scale extraction of biologically active substances. Due consideration is given to the study into immune modulating properties of polycationic and polyanionic polysaccharides (fucoidans, chitosan and their derivatives) and low-molecular compounds of marine origin (sulphated polyoxysteroids, peptides, nucleic acids, and amino acid complexes) derived from marine invertebrates, algae and fish. The scientific basis to be developed in an effort to take next step forward in the evolution of biological technologies that are very likely to be applied in health care, medical and food industry, as well as the usage of high technologies for processing of biological resources in the export-oriented regional economy will allow to utilize the Far Eastern natural resources in an economically feasible and sustainable manner.