

# ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

## ГЕЛИКОБАКТЕРИОЗА

И.В.Василевский

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

**(Опубликовано: Материалы 25 Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ («Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»). Москва, 13-15 марта 2018г. Под общей редакцией проф. С.В.Бельмера и проф. Л.И.Ильенко. М.: ИД «Медпрактика-М», 2018.- С.118-120.)**

Проблема заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, уже много лет не теряет актуальности в связи с высокой распространенностью возбудителя во многих странах мира, признанием *H.pylori* канцерогеном первого порядка, а также в связи с постоянной необходимостью совершенствовать подходы к лечению пациентов вследствие роста антибиотикорезистентности микроорганизма к традиционно используемым антибиотикам. Многообразие механизмов развития и клинических проявлений заболеваний, ассоциированных с *H.pylori*, вызывает трудности диагностики и обуславливает необходимость индивидуального подбора лечения, дальнейшей оптимизации фармакотерапии указанной патологии.

Появление в последние годы лекарственно-устойчивых штаммов *H.pylori*, неблагоприятное воздействие антибиотиков и других применяемых лекарственных средств (ЛС) для эрадикации патогена серьезно ослабили эффект проводимого лечения. В доступной литературе все активнее сообщается об антигеликобактерном эффекте многих натуральных продуктов. В частности, активно изучается ингибирующая активность железо-связывающего гликопротеина – лактоферрина, содержащегося в молоке, слюне, слезной жидкости и нейтрофилах крови. Экспериментальные данные показывают, что лактоферрин (ЛФ) может быть новым эффективным ЛС против *H.pylori*, которое может повысить эффект эрадикации в сочетании с антибиотиками.

Основной особенностью ЛФ является его способность специфически связывать ионы железа и некоторых других переходных металлов. К функциям, в основе которых положительно лежит комплексообразующая способность ЛФ, относят бактериостатическое, бактерицидное, фунгицидное, противовирусное, детоксицирующее и другие биологические эффекты данного белка.

Лактоферрин проявляет антибактериальную активность по отношению грамположительных, грамотрицательных бактерий, включая *H.pylori*. Бактериостатическое действие ЛФ

оказывает посредством связывания ионов Fe, лишая бактерии жизненно важного биоэлемента, ингибируя рост микроорганизмов и экспрессию их вирулентных факторов. Бактерицидный эффект ЛФ обусловлен прямым взаимодействием белковой молекулы с поверхностью бактерий. Показано, что ЛФ повреждает внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий посредством связывания с липидом А липополисахарида. Положительно заряженный N-конец белковой молекулы препятствует взаимодействию липополисахарида с катионами Ca<sup>2+</sup> и Mg<sup>2+</sup> бактериальной мембраны, вызывая высвобождение липида А, с последующим повреждением мембран и гибелью бактерии. Описано синергическое действие ЛФ с лизоцимом, различными антибиотиками, а также бактериофагами. ЛФ противодействует прохождению бактерии к клетке хозяина. При этом предполагают, что углеводный фрагмент ЛФ связывает бактериальные компоненты, отвечающие за прикрепление, подавляя их взаимодействие с рецепторами клетки.

Иммуномодулирующее действие ЛФ объясняется тем, что на молекулярном уровне в присутствии экзогенного ЛФ изменяется экспрессия цитокинов, в основном провоспалительного интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), интерлейкинов (IL) IL-1 $\beta$ , IL-6 и фактора некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , и снижается продукция IL-5 и IL-10. Предполагается, что подавление экспрессии провоспалительных регуляторных молекул обусловлено способностью положительно заряженного N-концевого домена молекулы ЛФ связывать липополисахарид (ЛПС). Взаимодействие ЛФ с ЛПС и с растворимой формой фактора CD14 приводит не только к активации иммунных клеток, но и к синтезу специальных молекул на поверхности эндотелиальных клеток, которые мобилизуют и направляют лейкоциты в очаги воспаления.

Комплекс ЛФ-ЛПС при определенных условиях может быть индуктором воспалительных медиаторов в макрофагах. Нативная форма ЛФ коровьего молока и его пепсиновый гидролизат индуцируют синтез IL-18 эпителиальными клетками тонкого кишечника, что вызывает изменение уровня экспрессии ряда генов провоспалительных факторов, включая IFN- $\gamma$ . Предполагается, что этот механизм является основным при подавлении лактоферрином процессов канцерогенеза и развития метастазов. Индукция синтеза IL-18 в плазме крови приводит к блокированию эндотелиального роста, что может объяснить торможение лактоферрином ангиогенеза вокруг опухолевых клеток.

В условиях эксперимента обнаружено, что ЛФ оказывает прямое действие на рост опухолевых клеток. Это подтверждается замедлением или отсутствием сплайсинга его мРНК в раковых клетках. ЛФ блокирует переход из G1 в S-стадию клеточного цикла. Указанный белок отрицательно влияет на клеточную пролиферацию, вызывая изменения в экспрессии

и/или активности важных регуляторных белков клеточного цикла. Активируя сигнальный путь синтазы жирных кислот в раковых клетках, ЛФ вызывает их апоптоз

Разработка лекарственных средств и новых пищевых добавок на основе лактоферрина представляет собой актуальнейшую задачу, решение которой позволит значительно оптимизировать имеющиеся в гастроэнтерологии схемы антигеликобактерной терапии.