

Действие биодобавки липополисахарида (ЛПС) на иммунитет

—Лечение парвовирусной инфекции и атопического дерматита —

Инагава Хироюки Hiroyuki INAGAWA¹⁾ Окава Хироси Hiroshi Okawa²⁾ Като Акихиса Akihisa KATO³⁾

1) Университет Кагава, медицинский факультет, кафедра интегрированной науки по иммунной системе : Япония, 761-0793, префектура Кагава, уезд Кита, поселок Мики, Икэнобэ 1750—1
тел и факс ; 087-867-7712

2) АО СКЭАКРОУ : Япония, 150-0045, префектура Токио, район Сибуя, квартал Синсэн 11-8, здание УМЭЯМА-БИЛ, 2 этаж
тел : 03-5428-8779 факс : 03-5428-8732

3) Ветеринарная клиника D&C : Япония, 300-1234, префектура Ибараки, г.Усику, Чуо, 4-3-8
тел : 029-874-2344 факс : 029-874-2034

Тезис

Можно сказать, что естественный иммунитет играет главную роль в механизме сохранения индивидуума, который является источником способности к самовосстановлению. Другими словами, недостаток нормативного действия естественного иммунитета становится причиной разных заболеваний, связанных с образом жизни. Мы обратили внимание на эффективность естественного иммунитета в вопросе поддержания здоровья, разработали способы применения данной системы в профилактике и лечении заболеваний. В данном процессе было установлено, что бактерии *Pantoea agglomerans*, которые симбиотируют с растениями, являются грамотрицательными бактериями, практика принятия в качестве пищи которых широко распространена, и что, липополисахарид, входящий в их состав, дает эффект предохранения от инфекций и аллергий, в результате опытов на мышах и клинических исследований.

Причинами аллергических заболеваний являются нарушения иммунного баланса и повышенная иммунная реакция на вещества, находящиеся в окружающей среде. А также, в большинстве случаев вирусы проникают в клетки через клеточные рецепторы, и вирусно-инфекционное заболевание происходит из воспаления, возникающего из-за гибели клеток, так называемой «апоптоз». В обоих случаях естественный иммунитет имеет тесную связь с главным способом контроля заболевания на раннем этапе.

В данном семинаре предлагается новое понимание о естественном иммунитете, и представляются результаты исследований. В данных исследованиях липополисахарид (ЛПС), входящий в состав бактерии *Pantoea agglomerans*, которые симбиотируют с растениями, в качестве нового средства, регулирующего естественный иммунитет, показывал положительные результаты в облегчении аллергических заболеваний у собак и положительное действие на парвовирусную инфекцию собак (CPVD), установленного способа лечения которой до сих пор нет. В качестве опытов на собаках по антиаллергическому эффекту ЛПС мы проводили 153 испытания. Результаты, показывающие эффект, достигает даже 58,8%. По поводу эффективного воздействия на CPVD: выживаемость группы, профилактически принимавшей ЛПС до заболевания, (85,7%), статистически значительно превышает выживаемости группы, не принимавшей ЛПС (55,6%).

Таким образом, было установлено, что ЛПС служит средством, регулирующим естественный иммунитет, и его пероральный прием дает положительные результаты в профилактике заболеваний. Учитывая, что у ЛПС практически нет побочного эффекта, предполагается возможность дальнейшей разработки новых способов применений в сфере профилактики разных заболеваний или укрепления эффекта лекарственных средств.

Ключевые слова : LPS, Canine Parvovirus Infection (CPV), *Pantoea agglomerans*, atopic dermatitis

【Введение】 Суть функции естественного иммунитета заключается в идентификации инородных тел и их исключение из организма. За эти функции в основном отвечают макрофаги. В последние годы появилось понимание того, что большинство заболеваний, связанных с образом жизни, аллергических заболеваний и онкологических заболеваний, происходят из-за хронического воспаления, вызванного окисленными ЛПНП, AGEs (advanced glycation end products: конечные продукты гликозилирования), денатурированного белка и других инородных тел, появившихся в организме. Макрофаги фильтруют все инородные тела с помощью идентифицирующих рецепторов и исключают их из кровяных сосудов и тканей организма. Однако если продуктивность инородных тел превышает мощность фильтрующей способности макрофагов или макрофаги не могут их поглотить из-за подавления иммунитета стрессом, то инородные тела остаются в организме и вызывают заболевания.

В первую очередь можно отметить, что правильный контроль активизации макрофагов повышает способность исключения инородных тел из организма. Другая положительная сторона – приобретение стрессоустойчивости. Самый безопасный способ активизации макрофагов – пероральный прием продуктов, которые давно находятся в рационе. В результате скрининга пищевых продуктов было обнаружено, что пшеничная мука способна активизировать макрофагов, и, что это происходит благодаря липополисахариду (ЛПС, lipopolysaccharide, LPS), входящему в состав грамотрицательных бактерий *Pantoea agglomerans*, симбиотирующих с пшеницей. Пероральный прием и назальное введение ЛПС бактерий *Pantoea agglomerans* полезны для профилактики и лечения гиперлипидемии, сахарного диабета и атопического дерматита у людей и мышей, а также эффективно действует на профилактику и лечение болезни Ауески у мышей, герпесного заболевания карпов и людей и других инфекционных заболеваний.

В настоящем семинаре будет даваться объяснение полезности перорального приема и трансдермального введения ЛПС бактерий *Pantoea agglomerans*, основываясь на анализе эффективности средства на собаках. В связи с этим будет представлен результат анализа эффективности средства в 153 опытах на собаках по атопическому дерматиту, которые в первую очередь мы проводили на собаках, и результат анализа эффективности средства в 101 опыте по парвовирусной инфекции (CPVD), способ лечения которой до сих пор не найден, что в свою очередь является причиной высокой смертности среди собак.

【Атопический дерматит】 Собаки с диагнозом атопического или аллергического дерматита (Согласно истории болезни, симптомов на коже и диагностическим критериям Международного исследовательского комитета атопического дерматита) были зарегистрированы в качестве образцов. Использовалась биодобавка "LPS Dr", включающая в себя ЛПС бактерий *Pantoea agglomerans*, (ЭлПиЭсДиАр, произведена компанией СКЭАКРОУ). 127 собак принимали стероидные, антигистаминные, антибактериальные и другие препараты. А 26 собак не принимали никаких дополнительных препаратов. Дозировка производилась по весу тела, и давалось примерно 10 - 20µг *Pantoea agglomerans* в день на кг веса тела вместе с едой или отдельно в течение 1 - 2 месяца. Собакам, принимающим дополнительные препараты, давали данную биодобавку вместе с препаратами. Другие биодобавки не применялись. Оценивали симптомы перед и после применения ЛПС.

В результате данного испытания среди 153 собак, перорально принимавших настоящую биодобавку ЛПС, были зафиксированы значительный эффект у 23 собаки и умеренный эффект у 67 собак. В итоге замечено эффективное улучшение симптомов всего у 90 собак (58,8%). К тому же среди 58 собак, симптомы, которых не улучшились (37,9%), и 5 собак симптомы, которых ухудшились (3,3%), серьезных побочных эффектов обнаружено не было. Между результатами кобелей (процент улучшения 69,1%) и сук (50,6%) есть статистически значительная разница ($P=0.002$). ЛПС оказался более эффективным (рисунок 1) для кобелей. Кроме этого, у пород ши-тцу и той-пудель процент улучшения оказался меньше 40%, а у породы чихуахуа - 80%, и таким образом оказалось, что эффективность ЛПС может зависеть от породы. На основе вышеуказанных фактов считается, что ЛПС бактерий *Pantoea agglomerans* может являться полезной

биодобавкой для лечения аллергических заболеваний и атопического дерматита у собак.

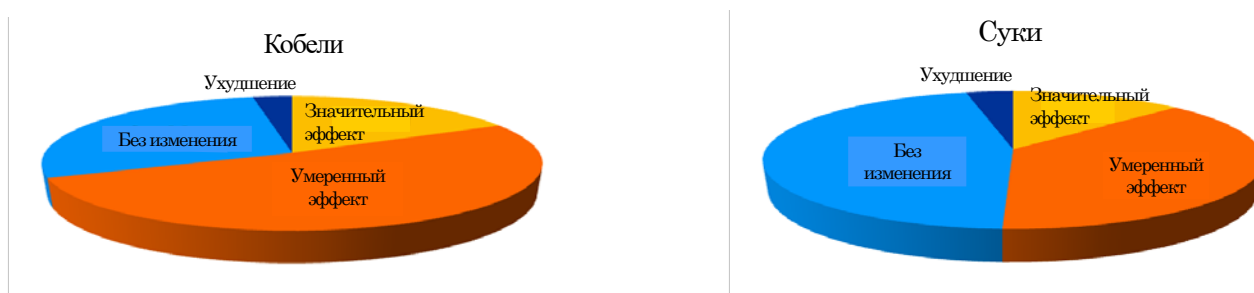


Рисунок 1. Эффективность применения ЛПС на кобелях и суках, заболевших атопическим дерматитом (через 2 месяца после начала испытания)

【Парвовирусная инфекция собак】 : Парвовирусная инфекция собак (CPVD) распространялась во всем мире, включая Японию, во второй половине 70-х годов. Так как CPVD является чрезвычайно заразной болезнью и является причиной высокой смертности среди собак, для зоомагазинов и питомников эта болезнь до сих пор представляет огромную проблему. Из-за того, что в юго-восточных азиатских странах много щенков погибает из-за CPVD, и там сильно нуждаются в срочной реализации лечения новым установленным способом и эффективной профилактике.

С ноября 2010 года до апреля 2013 года в Ветеринарную клинику D&C поступило много заявлений на стационарное лечение собак с диагнозом CPVD. Среди этих заявлений в качестве объектов испытания мы взяли только, тот 101 случай, где можно было определить заболевшую собаку индивидуально. Прогнозировали с помощью клинического симптома и антигена собачьего парвовируса (ELISA или PCR). Лечение проводилось согласно изданным клиническим докладом. Конкретно говоря, применяли переливание крови, сильный минофаген-С, витамины группы В, невротропин (neurotropin), антибиотики (ампициллин, трибриссен, байтрил и др.), противовирусный препарат "Intercat", противорвотный препарат, тамифлю, противодиарейные средства. ЛПС бактерий *Pantoea agglomerans* давали произвольно в виде биодобавки LPS Dr.

В качестве обзора лечебного эффекта вышеуказанных средств можно представить данные о том, что выживаемость среди собак принимавших противовирусный препарат "Intercat", тамифлю и ЛПС не превышает 50%. У группы, принимавшей ЛПС до госпитализации, выживаемость после лечения составляет 85,7% (выжили 6 из 7 собак). А у группы, не принимавшей ЛПС до госпитализации, выживаемость после лечения – 55,56% (выжили 5 из 9 собак). (рисунок 2)

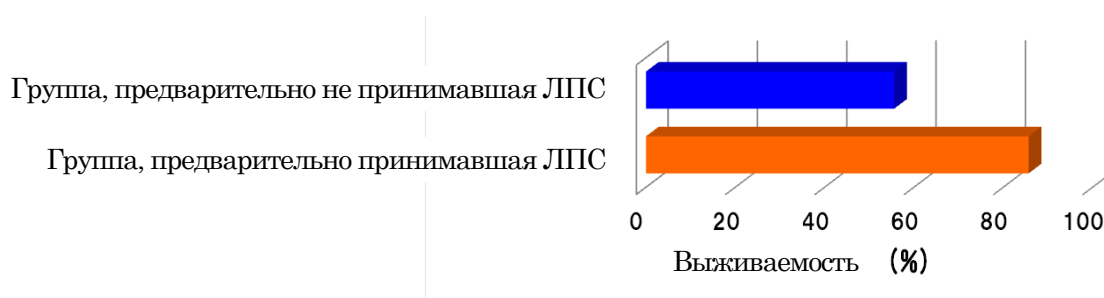


Рисунок 2. Выживаемость группы, предварительно принимавшей ЛПС, и группы, предварительно не принимавшей ЛПС (Control)

【Заключение】 Бактерии *Pantoea agglomerans* фиксируют азот, ионизируют неорганический фосфор и симбиотируют с пшеницей, рисом, бататом, яблоками, грушами и многими другими растениями во всем мире. Кроме того, сброженный ржаной хлеб, распространенный в Америке и Европе как здоровая пища, готовится таким образом, что сначала в тесте размножаются бактерии *Pantoea agglomerans* и потом

происходит молочнокислое брожение. В Европе из живых бактерий *Pantoea agglomerans* разрабатывают биопрепараты для защиты яблочных и грушевых плодов от заражения плесневым грибом. Таким образом, можно считать, что бактерии *Pantoea agglomerans* являются безопасными грамотрицательными бактериями, которые находятся в нашем рационе уже долгое время.

ЛПС находится внутри веществ, существующих на поверхности клеточной мембраны грамотрицательных бактерий, и активизирует макрофагов. Его минимальное количество для активизации «в пробирке» - 5пг/мл. Главным веществом, активизирующим иммунитет, входящим в состав молочнокислых бактерий и др. является пептидогликан. Его минимальное количество для активизации макрофагов – 1пг/мл. Сравнивая эти два минимальных количества, можно сказать, что ЛПС гораздо более эффективно активизируют макрофагов (примерно 1 000 раз больше). В последние годы, увеличивается количество мнений и сведений о том, что люди поддерживают иммунный баланс и гомеостаз организма благодаря принятию ЛПС, содержащемуся в окружающей нас среде. Однако в современной гигиенически чистой окружающей среде количество принятия ЛПС сильно снижено. Отсюда можно сказать, что люди принимали ЛПС в качестве своеобразного иммунного витамина. Считается логичным, что лечебный эффект ЛПС при атопическом дерматите является улучшением состояния благодаря снабжению недостаточного иммунного витамина.

Целью применения ЛПС в лечение CPVD является повышение естественного иммунитета. Главной функцией иммунитета является исключения инородных тел из организма, этот процесс, в свою очередь, инициируется и поддерживается макрофагами. К тому же известно, что ЛПС не только умеренно активизирует макрофаги, но и повышает стрессоустойчивость. Считается, что эта стрессоустойчивость является причиной увеличения веса у цыплят и поросят в период отлучения от груди. Так как щенки слабо переносят стресс и подвержены инфекционными заболеваниями, то существует большая вероятность того, что вызванная ЛПС стрессоустойчивость предохраняет щенков от заражения CPV на раннем этапе. Предполагается, что профилактический и лечебный эффект ЛПС бактерий *Pantoea agglomerans* при вирусных заболеваниях укрепляется с помощью естественного иммунитета.

В этот раз впервые доказали, что применение ЛПС на раннем этапе эффективно действует на парвовирусную инфекцию у собак. Теперь в целях обеспечения безопасности требуется дальнейший сбор информации относительно реакции разных организмов. Считается, что стоит попробовать применение ЛПС не только для CPV, но и для других инфекционных заболеваний.