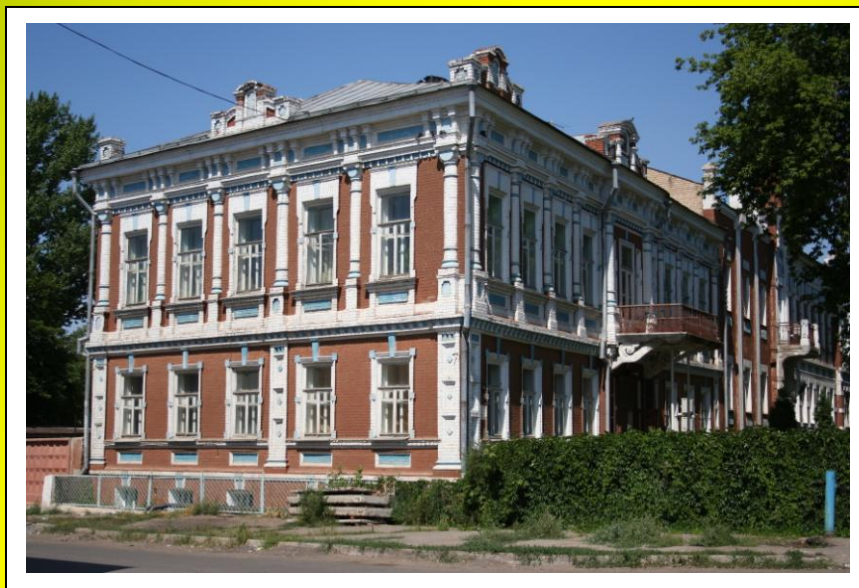


ISSN 2304-9081

Учредители:
Уральское отделение РАН
Оренбургский научный центр УрО РАН

Бюллетень
Оренбургского научного центра
УрО РАН
(электронный журнал)



2013 * № 3

On-line версия журнала на сайте
<http://www.elmag.uran.ru>

© А.В. Вальшев, 2013

УДК 579.61

А.В. Вальшев

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕКТИНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург, Россия

В обзоре представлены данные о влиянии пектиновых полисахаридов и их производных на рост, жизнеспособность и факторы патогенности микроорганизмов. Описаны механизмы опосредованного антимикробного действия пектинов: избирательная стимуляция роста доминантной антагонистической кишечной микрофлоры (пребиотический эффект), активация врожденного иммунитета хозяина.

Ключевые слова: пектины, полисахариды, олигосахариды, пребиотики, бифидобактерии, кишечная микробиота, врожденный иммунитет, иммуномодуляторы

A.V. Valyshev

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF PECTINS AND THEIR DERIVATIVES

Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis UrB RAS, Orenburg, Russia

In review data on influence of pectic polysaccharides and their derivatives on the growth, viability, and pathogenicity factors of microorganisms are presented. The indirect mechanisms of antimicrobial action of pectins are described: selective stimulation of the growth of dominant antagonistic intestinal microflora (prebiotic effect), activation of host innate immune pathways.

Key words: pectins, polysaccharides, oligosaccharides, prebiotics, bifidobacteria, intestinal microbiota, innate immunity, immunomodulators

Широкое применение пектинов в пищевой, медицинской и фармацевтической промышленности делает необходимой оценку биологических эффектов этой группы соединений. К числу таких эффектов несомненно относится противoinфекционная активность пектиновых веществ.

Антимикробное действие различных пектинов (свекловичного, яблочного, цитрусового, айвового, из лука, бахчевых и ряда трав) выявлено в отношении микроорганизмов, вызывающих кишечные инфекции – протей, псевдомонады, клебсиеллы, стафилококки и дрожжеподобные грибы рода *Candida* [1]. В экспериментах *in vitro* установлено, что в зависимости от концентрации пектина и микробной нагрузки происходит угнетение роста микроорганизмов в течение 2 ч и более. Хорошо выражена чувствительность к пектинам у шигелл, сальмонеллы же проявляют большую устойчивость. Кишечная палочка при 2% концентрации пектина в течение 2-часовой экспози-

ции сохраняется жизнеспособной. Стафилококки обладают большей устойчивостью к пектинам и выживают в течение 48 ч. Примерно такая же чувствительность отмечена у энтерококков. В то же время стрептококки (*Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae* и *S. viridans*) достаточно быстро (в течение 1-4 ч) погибают в растворах пектина. В опытах с *Candida albicans* угнетающего действия на грибы не наблюдали не только при концентрации пектина 1%, но и при более высокой – до 4%. На индигенную микрофлору - бифидобактерии и лактобациллы - пектины не оказывают бактерицидного действия даже в концентрации 4%. Поэтому пектин рекомендуют не только для лечения острых кишечных инфекций, но и при заболеваниях, вызванных условно-патогенными бактериями, в том числе для профилактики и лечения дисбиозов, причем возможно совместное применение пектинов с пробиотиками [1].

Пектин, полученный из морской травы семейства *Zostera* – зостерин – подавляет рост грамотрицательных и грамположительных бактерий: *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* [2]. При обсуждении возможных механизмов терапевтического действия зостерина высказано предположение, что пектины, обладающие высокими гелеобразующими свойствами, обусловленными гидрофильностью галактуроновых кислот, обволакивают бактерии, нарушая тем самым процесс их адгезии к эпителию кишечника. Механизм антимикробного действия пектинов объясняют способностью закислять реакционную среду до pH 3,0, вызывая кислотное повреждение структур и белков бактериальной клетки. Дополнительно к этому могут протекать и другие процессы, например, омыление этерифицированных карбоксильных групп с образованием соли (натриевой, калиевой, кальциевой и др.) и микроколичеств метилового спирта, безвредных для макроорганизма, но губительных для микроорганизмов [1].

Продукт, полученный при ферментативном гидролизе цитрусового пектина, обладает антимикробной активностью. Наиболее выраженное действие гидролизата в отношении *E. coli* ATCC 11229 отмечено при значениях pH 4.9-5,5, незначительное снижение активности происходит при нейтральных значениях pH. Рост бактерий полностью подавляется в течение 48 ч при 35°C при добавлении 2-3% гидролизата. Антибактериальное действие гидро-

лизата пектина значительно усиливается при добавлении глицина, этанола, аскорбата натрия, хлорида натрия и ацетата натрия. Характеризуя спектр действия препарата следует отметить, что он обладает большей активностью в отношении грамотрицательных бактерий (*E. coli* и *Acetobacter aceti*) по сравнению с грамположительными микроорганизмами (*Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis*) [3]. Схожий характер активности отмечен в другой работе: пектин из плода баила (*Aegle marmelos*) с высоким содержанием урсоловой кислоты лучше ингибирует рост *E. coli* по сравнению с *B. cereus* [4].

Важным аспектом при изучении антимикробного действия различных лекарственных средств является определение влияния последних на факторы вирулентности возбудителя, играющие роль на разных этапах инфекционного процесса – колонизации, проникновении и переживании патогена в организме хозяина. В этом плане интерес представляют данные, что пектиновые полисахариды из женьшеня PG-F2 и PG-HMW подавляют адгезию *Porphyromonas gingivalis* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* к клеткам аденокарциномы полости рта человека, *Propionibacterium acnes* и *Staphylococcus aureus*) к мышинным эмбриональным фибробластам; при этом не отмечено ингибирования адгезии комменсальных бактерий – *Escherichia coli*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Staphylococcus epidermidis*. Концентрация пектинов, при которой происходит подавление адгезии на 50% (IC₅₀), составила 1,06-3,2 мг/мл. Гидролиз PG-F2 и PG-HMW пектиназой и пектолиазой приводит к полной утрате антиадгезивных свойств; частичный гидролиз, при котором образуются олигосахариды с молекулярной массой 1-5 кДа, сохраняет антиадгезивную активность препаратов в отношении *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* и *P. acnes* [5].

Другое экспериментальное исследование посвящено определению влияния *in vitro* 2% концентраций пектинов (свекловичного, яблочного, цитрусового фирмы «Vitaline», цитрусовых высокоэтерифицированного и низкоэтерифицированного фирмы «Hercules», Unipectine OB 700 и биологически активной добавки «Пекто») на размножение стафилококков и продукцию ими энтеротоксинов типов А и В [6]. Выявлено, что свекловичный, высокоэтерифицированный и низкоэтерифицированный пектины и БАД «Пекто» оказывают антибактериальное воздействие на стафилококки и ингибируют синтез стафилококковых энтеротоксинов типов А и В. Цитрусовый пектин

Vitaline и Unipectine OB 700 не обладают такой способностью. Наиболее эффективным пектином, способным подавлять образование стафилококковых энтеротоксинов А и В, были свекловичный, яблочный, цитрусовый низкоэтерифицированный пектин и биологически активная добавка «Пекто».

Кроме непосредственного влияния на жизнеспособность и биологические свойства бактерий и грибов пектины могут оказывать действие на рост ключевых компонентов микробиоты пищеварительного тракта человека. Пектиновые полисахариды определенной химической структуры способны избирательно стимулировать рост бифидобактерий, то есть обладают пребиотическим эффектом [7]. Бифидобактерии, в свою очередь, за счет продукции органических кислот и бактериоциноподобных соединений [8, 9] обеспечивают колонизационную резистентность кишечного биотопа, подавляя патогенные и потенциально патогенные микроорганизмы.

Другим механизмом антимикробной активности пектинов является индукция компонентов врожденного иммунитета. При интраперитонеальном введении растворимого пектинового полисахарида РМII из листьев подорожника большого *Plantago major* обеспечивается дозозависимая защита мышей линий NIH/OlaHsd и Fox Chase SCID при экспериментальной пневмококковой инфекции [10]. Подобным образом пектиновые полисахариды ВР-II, Ос50А1.1.А и СС1Р1, полученные соответственно из лекарственных растений *Biophytum petersianum*, *Opilia celtidifolia* и *Cola cordifolia*, произрастающих в Мали (Африка), оказывают протективное действие при стрептококковой инфекции у мышей. Внутривентральное введение препаратов пектина за 3 ч до заражения животных культурой *S. pneumoniae* серовара 6В обеспечивает защитный эффект. Хотя пектины не оказывают прямого антибактериального действия на *S. pneumoniae*, они индуцируют продукцию ряда цитокинов и хемокинов. Препараты ВР-II, Ос50А1.1.А и СС1Р1 проявляют комплементфиксирующую активность, а ВР-II и Ос50А1.1.А также стимулируют продукцию NO макрофагами [11].

Пероральный прием растительного экстракта хлопчатника травянистого (*Gossypium herbaceum*) с высоким содержанием пектина приводит к увеличению концентрации компонентов комплемента С3 и С4 в молозиве у женщин, хотя существенных изменений в концентрации этих соединений в

сыворотке крови не отмечено. Механизм усиления антимикробного потенциала молозива под действием пектинов пока не ясен [12].

Иммуномодулирующий эффект пектина зостерина, полученного из морской травы *Zostera*, показан на мышах, зараженных *Salmonella enteritidis* [13]. Кроме элиминации микробов происходит увеличение численности антителообразующих клеток в селезенках мышей, усиление интенсивности реакции гиперчувствительности замедленного типа и индуцирование спонтанной пролиферации спленоцитов. Обеспечивается быстрая санация брюшной полости за счет усиления миграции полиморфноядерных лейкоцитов в брюшную полость зараженных мышей и усиления фагоцитоза. Парентеральное введение зостерина сопровождается лейкоцитарной реакцией периферической крови, снижением функциональной активности зрелых супрессорных клеток, а также угнетающим влиянием на индукцию и формирование специфических Т-супрессоров. При лечении различных гастроэнтерологических заболеваний зостерином обнаружено повышение активности факторов неспецифической защиты организма, в частности, лизоцима слюны [1].

Изложенные выше сведения об антимикробной активности пектинов и их производных свидетельствуют, что данная группа соединений оказывает прямое и/или опосредованное антимикробное действие (рисунок). В последнем случае эффект может быть реализован за счет избирательной стимуляции роста и размножения бактерий-антагонистов доминантной микрофлоры кишечника (например, бифидобактерий) и индукции механизмов врожденного иммунитета хозяина.

Антимикробная активность пектинов и их производных



(Работа выполнена при поддержке программы фундаментальных исследований УрО РАН, проект № 12-И-4-2052 «Пектиновые полисахариды для лечения и профилактики инфекционных процессов»).

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазарева Е.Б., Меньшиков Д.Д. Опыт и перспективы использования пектинов в лечебной практике. Антибиотики и химиотер. 1999. 44(2): 37-40.
2. Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н., Лямкин Г.П. и др. Антибактериальная и терапевтическая эффективность пектина из морской травы *Zostera*. Антибиотики и химиотер. 1991. 36(4): 24-26.
3. Park M.Y., Choi S.T., Chang D.S. Antimicrobial activity of pectin hydrolysate and its preservative effects. J. Food Hygiene and Safety. 1998. 13(2): 99-105.
4. Jindal M., Kumar V., Rana V., Tiwary A.K. Aegle marmelos fruit pectin for food and pharmaceuticals: Physico-chemical, rheological and functional performance. Carbohydr. Polym. 2013. 93(2): 386-394.
5. Lee J.H., Shim J.S., Chung M.S. et al. Inhibition of pathogen adhesion to host cells by polysaccharides from *Panax ginseng*. Biosci. Biotechnol. Biochem. 2009. 73(1): 209-212.
6. Флуер Ф.С., Меньшиков Д.Д., Лазарева Е.Б. и др. Влияние различных пектинов на продукцию стафилококковых энтеротоксинов типов А и В. Журн. микробиол. 2007. 6: 11-15.
7. Вальшев А.В., Головченко В.В. Пребиотическая активность пектинов и их производных. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал), 2012. - № 3; <http://elmag.uran.ru/magazine/Numbers/2012-3%20/Articles/5.pdf>
8. Tejero-Sariñena S., Barlow J., Costabile A. et al. In vitro evaluation of the antimicrobial activity of a range of probiotics against pathogens: evidence for the effects of organic acids. Anaerobe. 2012. 18(5): 530-538.
9. Poltavska O.A., Kovalenko N.K. Antimicrobial activity of bifidobacterial bacteriocin-like substances. Mikrobiol. Z. 2012. 74(5): 32-42.
10. Hetland G., Samuelsen A.B., Løvik M. et al. Protective effect of *Plantago major* L. Pectin polysaccharide against systemic *Streptococcus pneumoniae* infection in mice. Scand. J. Immunol. 2000. 52(4): 348-355.
11. Inngjerdigen K.T., Langerud B.K., Rasmussen H. et al. Pectic polysaccharides isolated from Malian medicinal plants protect against *Streptococcus pneumoniae* in a mouse pneumococcal infection model. Scand. J. Immunol. 2013. 77(5): 372-388.
12. Sepehri H., Roghani M., Houdebine M.L. Oral administration of pectin-rich plant extract enhances C3 and C4 complement concentration in woman colostrum. Reprod. Nutr. Dev. 1998. 38(3): 255-260.
13. Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н., Лямкин Г.П., Лоенко Ю.Н., Попов А.М. Иммуномодулирующие свойства пектина из морской травы *Zostera*. Антибиотики и химиотер. 1991. 36(8): 31-34.

Поступила 23 октября 2013 г.

(Контактная информация: Вальшев Александр Владимирович - к.м.н., доцент, заведующий лабораторией Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН; адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Пионерская, 11, ИКВС УрО РАН, р.т. (3532) 778697, e-mail: valyshev@esoo.ru)