

Роль лектинов как биологически активных веществ в фармацевтических препаратах

Антонюк В.А.

Институт биологии клетки НАН Украины, г. Львов, Украина

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Резюме. В обзорно-критической статье рассматриваются лектины растений с точки зрения их значения как биологически активных веществ в фармацевтических препаратах. Основное внимание уделено критическому анализу возможного значения лектинов лекарственных растений в фармацевтических препаратах и анализу наиболее характерных ошибок научных работ, посвящённых данному вопросу. Приведён анализ некоторых фармацевтических препаратов, в которых основными действующими веществами декларируются лектины.

Ключевые слова: лектины, рибосомо-инактивирующие белки, митогены, фитопрепараты, фитотерапия.

Role of lectins as biologically active substances in pharmaceutical drugs

Antonyuk V.A.

Institute of Cell Biology, National Academy of Sciences of Ukraine, Lviv, Ukraine

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Summary. In an overview and critical article discusses plant lectins in terms of their importance as biologically active substances in pharmaceutical preparations. Focuses on the critical analysis of the possible values of lectins medicinal plants in pharmaceuticals and analysis of the most common errors scientific papers on the subject. The analysis of some pharmaceuticals, in which the main active ingredients are declared lectins.

Keywords: lectins, ribosome-inactivating proteins, mitogens, herbal drugs, herbal medicine

Автор, ответственный за переписку:

Антонюк Владимир Александрович — д.фарм.н., с.н.с., профессор, e-mail: antonyukvo@gmail.com

В подавляющем большинстве лекарственных препаратов, которые получают из природных источников (растений, грибов, микроорганизмов и животных) действующим началом являются вещества вторичного синтеза: алкалоиды, различные фенольные соединения, стероиды, терпеноиды, их соли или гликозиды и много других разнообразных веществ. Вещества первичного синтеза (нуклеиновые кислоты, белки и гликоконъюгаты) редко присутствуют на фармацевтическом рынке в качестве лекарственных препаратов. Однако, без белков жизнь невозможна. В организме ежесекундно протекают тысячи ферментативных реакций, нарушение которых приводит к тяжёлым заболеваниям или не совместимо с жизнью. В то же время препаратов на основе ферментов известно не много. Их применение ограничено желудочно-кишечным трактом, действием на кожу и раневые поверхности, влияния на процессы свёртывания и факторы крови и в ряде случаев на гипо- и гиперфункции эндокринных желёз [33]. Особую группу белков составляют лектины — вещества белковой природы, которые селективно связывают углеводы, но в отличие от ферментов-гликозидаз, не вызывают их химических превращений. Они также вездесущие и выполняют в организме живых организмов важные функции, прежде всего, связанные с распознаванием «своего» и «чужого». Поэто-

му логично предположить, что они также могут быть использованы как лекарственные препараты. Однако для их применения существуют те же трудности, что и для применения других белковых препаратов, в частности, ферментов, с которыми можно провести определённые аналогии. Одной из причин ограниченного применения ферментов, как и лектинов, является невозможность их доставки в специализированные клетки и ткани, где они проявляют своё действие. Второй важной причиной их ограниченного применения является возможность при их повторном введении в кровяное русло вызывать аллергические реакции, вплоть до анафилактического шока. Они лабильные и в большинстве случаев разлагаются в желудочно-кишечном тракте до отдельных аминокислот и во многих случаях не способны проникать через кожу, слизистые оболочки и интиму сосудов. Лектины, как и ферменты, являются термолабильными соединениями и, в основном, не выдерживают нагрева свыше +70 — +80°С. Всё это сильно сужает возможности их практического применения на сегодняшнем этапе развития науки и технологий в качестве лекарственных препаратов. В отварах лекарственных растений они отсутствуют, так как не выдерживают 15-ти минутного кипячения, в настоях их нет, так как они не растворимы в 70° спирте. Лектины могут быть использованы в чистом виде,

но вводить их в кровяное русло рискованно из-за возможных аллергических проявлений. Остаются капли, полоскания, мази, спреи, свечи, которые рекомендованы в основном, для наружного применения.

А имеют ли лектины какое-то сильное и значимое физиологическое действие в свежем или высушенном сырье, или в термически необработанных соках? На это следует ответить утвердительно. Существует группа токсичных лектинов, откуда, собственно начиналась история их открытия и изучения. Третьего (15) марта 1888 г. в Дерпте (Тарту) *Петер Штильмарк* защитил диссертацию, посвящённую токсическому веществу семян клещевины обыкновенной. Исследуемое вещество вызвало агглютинацию эритроцитов и было автором названо рицином. Эта дата сегодня считается днём рождения новой науки — лектинологии, которая изучает получение, структуру и функцию лектинов [3]. На сегодняшний день очищены и охарактеризованы сотни лектинов, которых получают из микроорганизмов, растений, грибов и животных организмов [1].

Рицин — токсичный белок из семян *Ricinus communis*, а также подобные токсичные белки из семян *Croton tiglium* и *Abrus precatorius* могут вызвать смертельное отравление при употреблении этих семян животными и человеком. Для этого достаточно 5-10 съеденных семян. Термическая обработка семян это действие отменяет. Очевидно, что несмотря на инактивацию и расщепление рицина пищеварительными соками, какая-то часть его проникает в кровь и вызывает токсический эффект. Это может происходить в нижней поверхности языка в связи с его высокой васкуляризацией и высокой проницаемостью эпителия для различных химических веществ, или где-то дальше, когда семена глотают не разжёвывая. Следует отметить, что рицин очень токсичное вещество. Для белых лабораторных мышей LD_{50} при внутрибрюшинном введении составляла 65 нг/мышь, масса которых была ≈ 20 г [26].

Рицин, абрин, кротин и некоторые другие токсичные белки — бифункциональные лектины. Они состоят двух типов полипептидных цепей, одна из которых связывает углеводы (В-цепь), а вторая имеет ферментативную активность (А-цепь). А-цепь рицина обладает РНК-*N*-гликозидазной активностью, она специфически расщепляет *N*-гликозидную связь при аденозин-4324 на 28 гРНК, тем самым блокируя синтез белка в клетке. Достаточно проникновения лишь одной молекулы рицина в клетку, чтобы полностью заблокировать в ней синтез белка, что впоследствии приводит к гибели клетки. Механизм и кинетика этого процесса достаточно хорошо изучены [24]. Однако в этих токсичных лектинах, которые относят к так называемым рибосомо-инактивирующим белкам типа 2 (РИБ-2) биологическую активность обуславливает собственно А-цепь с ферментативной активностью, а В-цепь, которая специфически связывает углеводы только способствует проникновению молекулы ток-

сического лектина внутрь клетки. Это действие также важно, ведь одноцепочные рибосомо-инактивирующие белки первого типа (РИБ-1), найденные в ряде растений не проявляют токсичности именно из-за неспособности проникать в клетку. Однако некоторые специализированные животные клетки могут импортировать РИБ-1 путём эндоцитоза и чувствительны к РИБ активности. Например, сильный абортивный эффект белка трихозантина (РИБ-1), который содержится в корневых клубнях трихозанта японского, объясняют активным проникновением его в трофобласты [29]. В то же время другие клетки организма делятся на высоко-, средне- и низкочувствительные к трихозантину. Показано, что чем выше его проникновение в клетки, тем выше его токсическое действие [23]. Для проявления токсического эффекта РИБ-2 необходимо связывание с поверхностью клетки, трансмембранный транспорт и диссоциация субъединиц в цитоплазме. В результате определённых структурных различий в строении и устойчивости молекулы эти процессы при использовании различных РИБ-2 происходят не одинаково. Поэтому лектины этого типа отличаются по токсичности. Например, рицин является в 30 раз токсичнее вискумина (лектина листьев *Viscum album*) [37].

Существуют также другие бифункциональных лектины биологическое действие которых является не таким драматичным. Например, лектины, проявляющие гликозидазную или гемолизирующую активность. Нами в бледной поганке (*Amanita phalloides*) был обнаружен гемолизирующий лектин, который проявлял цитотоксическое и антимикробное действие [16]. Этот лектин, возможно, играет определённую роль в защите плодовых тел гриба от патогенов, однако токсикологическое значение его незначительное, разве что оно проявляется в различных симптомах отравления при ошибочном употреблении сырых или термически обработанных плодовых тел гриба. К счастью, гемолитические лектины не найдены в растениях, очень редки в грибах, но могут быть экзотоксинами микроорганизмов и некоторых беспозвоночных.

Токсичные лектины клещевины, омелы, абруса, момордики обладают выраженным противоопухолевым действием. Среди них лектины омелы имеют несколько большую терапевтическую широту и меньшую токсичность для нормальных клеток. Впервые противоопухолевое действие в лектине омелы обнаружил проф. *Луцик М.Д.* в 1975 году [7]. В экспериментах при внутрибрюшинном введении мышам в дозе 10 мкг/кг лектин омелы проявлял выраженное противоопухолевое действие ($LD_{50} = 80$ мкг/кг). Для проявления противоопухолевого эффекта нет необходимости в непосредственном контакте с опухолью. Того количества, что находилось в крови было достаточно для его проявления. Однако, различные штаммы опухолей оказались неодинаково чувствительны к действию лектина омелы. Саркома С-37 была более чувствительна к лек-

тину омелы, чем лимфома NK/Ly, а последняя более чувствительна, чем карцинома Эрлиха [8]. Многочисленные исследования подтвердили противоопухолевое действие лектина омелы и раскрыли её механизм [22, 36]. Однако, несмотря на выраженный противоопухолевый эффект был сделан вывод, что применение лектинов в нативном состоянии в клинике нецелесообразно по двум основным причинам:

1. лектины являются чужеродными белками и при повторном введении существует реальная угроза анафилактического шока;
2. вышеупомянутые лектины являются токсинами общего цитотоксического действия, имеют небольшую терапевтическую широту и способны аккумулироваться в организме [8].

Несмотря на это, испытания противоопухолевых свойств токсических лектинов продолжается. Одним из направлений экспериментов по повышению эффективности терапевтического эффекта токсичных лектинов является создание иммунотоксинов, т.е. конъюгатов между токсинами и моноклональными антителами или факторами роста. Такие конъюгаты селективно доставляются в опухолевые клетки и убивают их не повреждая нормальных клеток. Заслуживает внимания внутриопухолевое введение подобных лектинов, что приводит к хорошему терапевтическому эффекту, уменьшая их побочное действие [20].

В то же время основная масса известных на сегодня лектинов лишена ферментативной активности и имеет невысокую токсичность при введении в клетки или ткани.

Фактором биологического воздействия на клетки организма может быть митогенная активность, обнаруженная во многих растительных лектинах. Однако, почти все лектины растений стимулируют Т-лимфоциты и очень редко, например, только одна изоформа лектина корней *Phytolacca americana* способна стимулировать также и В-лимфоциты. Наиболее известным и часто применяемым митогеном является фитогемагглютинин (ФГА, лектин-лейкоагглютинин семян фасоли обыкновенной). Митогенная активность ФГА делает его важным реагентом для клинической диагностики и исследования клеток. В частности, ФГА используется для хромосомного анализа, исследовании функции лимфоцитов при различных заболеваниях и продуцирования ими различных биологически активных веществ — лимфокинов, интерферонов и т.д.

В связи с сильным иммуностимулирующим действием, доступностью и относительной дешёвизной делались неоднократные попытки клинического применения фитогемагглютинина. Несмотря на хороший терапевтический эффект при диссеминированной меланоме [30], лейкемии [17], лимфобластозе у детей [34], применение ФГА для лечения этих заболеваний, связанное с введением лектинов в кровяное русло, сегодня практически прекращено, в связи с возможными аллергическими реакциями. Однако и сегодня есть

немало сторонников клинического применения митогенных лектинов (см., например, обзор [41]).

В то же время, нет достаточно сильных противопоказаний для наружного применения митогенов. Мазь из фитогемагглютинина проявляла хороший терапевтический эффект при лечении язв после лучевых поражений [11]. Терапевтический эффект растворов ФГА был подтверждён при лечении ран различной этиологии как в экспериментах на кроликах [2], так и в клинике [9]. Эти авторы считают, что терапевтический эффект ФГА обусловлен стимуляцией Т-лимфоцитов и усиленной продукцией лимфокинов.

В своё время нами изучалось влияние различных мазевых основ на освобождение ФГА из мазей. Было установлено, что ФГА лучше освобождается с мазевых основ гидрофильного типа (полиэтиленгликолевая, на основе метилцеллюлозного геля), в то время как с эсилон-аеросильной основы ФГА не освобождается. Медленно шло освобождение из эмульсионной и вазелин-ланолиновой основы [15].

Для организма млекопитающих лектин фасоли хотя и не является явно токсичным, однако употребление сырых семян неблагоприятно влияет на развитие растущего организма. В дикой природе грызуны (мыши, крысы) даже в самый сильный голод пытаются избежать употребления сырых семян фасоли. При насильственном кормлении крыс диетой с высоким содержанием ФГА наблюдалась задержка роста, снижение усвоения азота и нарушение всасывания в кишечнике. Считается, что лектин взаимодействует с гликокаликсом энтероцитов и вызывает их повреждение, что приводит к нарушению всасывания слизистой кишечника [28]. Скармливание молодым крысам ФГА в течение 10 дней уменьшало массу жировых отложений и скелетных мышц, что позволило авторам предположить, что липидный катаболизм является первой мишенью ФГА. Уровень инсулина в плазме крови также снижался, хотя вопреки ожиданию уровень глюкозы в крови оставался стабильным. Авторы считают, что полученные результаты позволяют рекомендовать в некоторых случаях применение низких доз ФГА для уменьшения гипергликемии и жировых отложений [19]. Продолжение исследований по скармливанию молодым крысам ФГА выявило повышение секреции в тонком кишечнике и увеличение уровня α -амилазы под влиянием лектина [18].

Однако содержание лектина в семенах фасоли очень высокое, оно составляет 1-3 г на кг семян, тогда как у большинства растений оно значительно ниже. Негативное влияние на энтероциты кишечника млекопитающих объясняется также углеводной специфичностью этого лектина, да и кормили крыс очень высокими дозами, которые почти никогда реально не поступают в организм животных.

Не так давно доктор натуропатии *Путера Д'Адамо* заявил о создании новой чудесной диеты в соответствии с группами крови. Согласно установки доктора *П. Д'Адамо*

люди с разными группами крови должны иметь свою диету, поскольку в зависимости от групп крови одни продукты могут быть для них полезны, а другие — вредны. Кроме того, на организм исключительно вредно влияют лектины, которые содержатся во многих растениях. Попадая в организм они вызывают агглютинацию эритроцитов, что приводит ко многим проблемам со здоровьем, таким, как боли в желудке, плохое пищеварение, головные боли, диарея, болезни печени и др. [25]. Согласно представлений *П. Д'Адамо* в процессе эволюции наряду с появлением групп крови возникали в крови соответствующих индивидуумов и антитела к лектинам, способных вызвать агглютинацию соответствующих групп. Например, известно, что в ряде растений имеются лектины, которые имеют высокую групповую специфичность, иначе говоря, лектины способны агглютинировать эритроциты соответствующей группы. Например, лектин семян *Tetragonolobus purpureus* способен агглютинировать только эритроциты O (I) группы, а лектины лимской фасоли — только эритроциты A (II) группы. Но не следует забывать, что лектинов, имеющих высокую селективность к определённым группам эритроцитов известно очень мало, большинство из них не оказывает выраженной селективности к эритроцитам человека. Кроме того, подавляющее большинство продуктов питания не имеет лектинов, или имеет очень невысокие их концентрации. Не наблюдается каких-либо отрицательных последствий при употреблении сырых семян гороха, арахиса, плодов помидора, банана, где лектины присутствуют, причём, в арахисе в довольно высокой концентрации. Белки этих продуктов расщепляются в желудке до аминокислот. Если же какое-то незначительное количество не полностью расщепляется, то дальше макрофаги их довольно быстро уничтожают. Поэтому нет смысла говорить о проникновении лектинов в кровь. Не следует сбрасывать со счетов и то, что многие растительные продукты употребляются после термической обработки, что разрушает лектины. Обо всём этом доктор *П. Д'Адамо* не упоминает. Кроме того, доктор утверждает, что агглютинация эритроцитов лектинами является причиной увеличения массы тела, не объясняя причин. Значительно чаще при приёме токсических продуктов наблюдаются заболевания, сопровождающиеся потерей массы тела. Поэтому, на наш взгляд, теория доктора *П. Д'Адамо* имеет такое же отношение к науке, как астрология к астрономии. Однако теорию доктора *П. Д'Адамо* пропагандирует большой набор литературы, имеющийся в книжных магазинах (см. например, [12] и тому подобные).

В то же время, даже в научных журналах публикуются обзорные и экспериментальные работы, где рассматриваются лектины, как возможные фармакологически активные вещества лекарственных растений. Рассмотрим наиболее характерные ошибки этих работ.

Ошибка 1. При отсутствии доказательств о наличии лектинов в сырье или вытяжках им приписывается фармакологический эффект, который на самом деле обусловлен совсем другими веществами.

Например, в России на базе корневища и травы лапчатки белой (*Potentilla alba*), звездчатки средней (*Stellaria media*), листьев бадана (*Bergenia crassifolia*) создан препарат «Эндокринол». В работе [5] исследуется противомикробное действие довольно концентрированного (53 мг/мл) экстракта из этого сбора. В работе не проведён анализ веществ, находящихся в экстракте. Заключение о наличии лектинов сделано по имеющейся агглютинации эритроцитов, наблюдаемое в лунках. Выявлено угнетающее действие экстракта на рост гемолитического стафилококка. Это действие приписывается лектинам. Однако, на наш взгляд, антимикробное действие объясняется наличием в экстракте фенольных и дубильных веществ, которые присутствуют в высоких концентрациях в этой вытяжке. Лектины не могут присутствовать в вытяжках с высоким содержанием фенольных соединений (катехинов, фенологликозидов, дубильных веществ), так как они образуют с ними нерастворимые комплексы. Кстати, в учебниках и практикумах по фармакогнозии для студентов для выявления дубильных веществ рекомендуется реакция осаждения белком. Осаждения танином иногда используется для концентрирования белковых веществ при их очистке, хотя и редко, так как явных преимуществ над осаждением сульфатом аммония и спиртом нет. Например, осаждением танином была очищена β -глюкозидаза из семян миндаля [31]. Лектины можно очищать подобным способом. Более того, они осаждаются и могут быть очищены осаждением экстрактом лапчатки, бадана, чая или зверобоя, которые содержат дубильные вещества или катехины. Нами была осуществлена очистка лектина из семян гороха и фасоли обыкновенной посредством осаждения экстрактом лапчатки и экстрактом зверобоя. Принципиальная схема такой очистки лектинов выглядит так: к экстракту гороха, который содержит лектин, добавляют отвар травы зверобоя, содержащий катехины. Образуется осадок комплекса белок-катехин, в котором часть белков составляют лектины. Осадок собирают центрифугированием, промывают водой и далее комплекс разлагают добавлением холодного (-10°C или ниже) ацетона, который растворяет катехины. Осадок белка (лектина), который нерастворим в ацетоне, растворяют в 0,3-1,0 М растворе хлорида натрия, после чего проверяют его агглютинирующие свойства. Далее очистку осуществляют применяя аффинную хроматографию. Необходимым условием успешности такого способа очистки является устойчивость лектина к осаждению ацетоном.

Почему в рецензируемой работе [5] исследователи наблюдали агглютинацию эритроцитов? Потому что реакцию проводили в лунках. В таком исполнении реакция является более чувствительной, чем в микропробирках, но одновременно возрастает опасность ошибиться. В частности, при таком проведении реакции характер оседания эритроцитов на стенках лунок, вызванный дубильными веществами, очень

напоминает результат, вызванный лектинами. *Почему же тогда при применении некоторых углеводов авторы наблюдали угнетение агглютинации?* А в этом виноват человеческий фактор. Эта реакция является полуконтролируемой и с субъективной оценкой полученных результатов, где при нечётких результатах их оценка зависит от исследователя.

По этой причине очень большое сомнение вызывают работы по нахождению лектинов в траве зверобоя [10], листьях бадана [6], тем более, что эти работы выполнены на очень низком методическом уровне.

Предположение, что лектины могут содержаться во всех живых организмах, вовсе не означает, что они действительно находятся во всех вытяжках. Например, перед экстракцией лектинов из сырья с высоким содержанием дубильных веществ от них нужно полностью избавляться, но таким образом, чтобы при этом не денатурировать лектины, а эта задача часто является довольно сложной.

Подобная же история со сборами лекарственных трав «ФитоГор», и «ФитоКор», которые разрекламированы как противовирусные средства [4]. Возможно, что указанные препараты и обладают противовирусным действием, но нет никаких доказательств, что оно обусловлено лектинами.

Ошибка 2. Подмена понятий. Оно осуществляется различными методами. Часто из-за недостаточного знакомства с изучаемым предметом.

Например, в обзоре *Тимошенко А.В.* [13] рассматриваются лектины лекарственных растений с точки зрения их возможной фармакологической значимости для данного сырья. В статье рассматриваются лектины семян дурмана, шалфея, коры бузины чёрной, корневища крапивы и предполагается их определённая роль в фармакологическом эффекте при применении этого сырья. При этом игнорируется, что это сырьё в медицине стран СНГ реально не применяется (вместо семян дурмана применяются листья, вместо коры бузины — цветы, вместо корневища крапивы — листья), а в настоях, отварах настояках при изготовлении лекарственной формы из этих растений лектины денатурируют через термическую обработку сырья. Не является истинным утверждение, что в экстракте алоэ природа действующих веществ не установлена. Это — биогенные стимуляторы (совокупность карбоновых, гуминовых и аминокислот), выдерживающие стерилизацию нагреванием, и они не являются лектинами. Не соответствует действительности утверждение об очень высокой устойчивости к нагреванию лектина фасоли обыкновенной, хотя на это даётся ссылка на иностранную работу. В наших экспериментах уже при +70°C наблюдалась заметная потеря агглютинирующей активности.

Так, в статье *Шмалько Н.А.* [14] на основании того, что лектин зародышей пшеницы и конканавалин А способен связываться с рецепторами инсулина на цитомембране и стимулировать утилизацию глюкозы

липоцитов в культуре клеток, делается вывод о причастности этих лектинов к ожирению у человека. Этот вывод основывается на ряде ложных данных, в частности, особой устойчивости лектинов к перевариванию в желудке и поступлению лектинов в кровь. Кроме того, инсулиномиметическое действие описано в литературе для очень немногих лектинов. Зародыши пшеницы и бобы канавалии мечевидной не являются пищевыми продуктами. Даже при длительном употреблении сырых зародышей пшеницы, в качестве пищевой добавки, где есть лектин, нет достоверных данных о развитии ожирения у пациентов.

Ошибка 3. Результаты, полученные на культуре клеток механически переносятся на весь организм, или действие, обнаруженное на простых по организации организмах (например, насекомых), механически переносится на эволюционно более развитые организмы (например, млекопитающих).

Экспериментально установлено, что в культуре клеток лектины обнаруживают противовирусное, противоопухолевое, митогенное действие. Однако, это совсем не означает, что при воздействии на целостный организм будет наблюдаться такое же действие. Причинами, которые затрудняют подобный эффект являются: низкая концентрация в сырье и гидролиз лектинов пищеварительными ферментами, возможность проявления действия (например, противовирусного) только местно, в полосканиях или ингаляциях, в связи с чем возникает необходимость изготовления лекарственных форм с повышенным содержанием очищенных лектинов и введения их в такую среду, где они могли бы быть сохранены достаточно долго в активном состоянии и т.д.

Другим примером может быть кампания против употребления некоторых генно-инженерных сортов ряда растений.

Трансгенные растения, имеющие экспрессированный ген лектина подснежника (*Galanthus nivalis*) показывали повышенную резистентность в защите риса против сосущих насекомых (*Nilaparvata lugens*) и ряда других полужесткокрылых [27]. Однако, это не означает, что он так же действует на млекопитающих и человека. У жуков пищеварительная система устроена значительно проще, по сравнению с человеком. Кроме того, лектин подснежника является термолабильным. Думаю, что необходимо употреблять термически обработанный рис (мне кажется, что в отличие от жуков сырой рис люди не употребляют) — и это будет гарантия отсутствия вредного влияния лектинов.

Особой критики заслуживает монография «Фитолектины», написанная группой авторов [4]. Почему?

1) В ней лектины рассматриваются как основные биологически активные вещества многих растений, которые эффективны для лечения многих заболеваний человека, однако без достаточной доказательной базы.

2) В этой работе есть вся совокупность ошибок приведённых выше. Кроме того, в монографии очень много орфографических и стилистических ошибок,

начиная с английского резюме, где даже слово «лектин» в английской транскрипции написано неправильно. Считаю очень большой ошибкой распространённую в монографии практику ссылок на обзоры для подтверждения якобы экспериментальных данных. На мой взгляд, значительно более правильно ссылаться на первоисточники, чтобы читатель мог беспристрастно оценить правильность сделанных выводов.

Какое же значение лектинов в жизни человека и фитотерапии? Очевидно, что лектины имеют право рассматриваться как биологически активные вещества живых организмов. Некоторые из них (токсичные лектины) могут вызвать опасные отравления при употреблении сырых натуральных продуктов или соков из них. Но таких лектинов известно совсем немного. Все они являются термолабильными и при кулинарной обработке способны необратимо денатурировать. Лектины, содержащиеся в пыльце некоторых растений, могут играть важную роль в сенсibilизации организма и развитию аллергических заболеваний [35], поэтому их необходимо исследовать на предмет возможного применения как десенсibilизаторов.

При изготовлении традиционных лекарственных форм из растений (настоев, отваров, настоек) лектины или разрушаются вследствие тепловой обработки, или не переходят в раствор через нерастворимость в 50-70% спирте и через взаимодействие с фенольными соединениями, которые очень распространены в растениях. Конечно, возможно изготовление мазей на основе очищенных лектинов, свечей, ингаляционных форм, они могут проявлять местное действие (ранозаживляющее, возможно, противовирусное, антинеопластическое). Например, было проведено исследование влияния лектина *Agaricus bisporus* на рост культуры нормальных человеческих кератиноцитов и трансформированных вирусом папилломы человека. Рост культуры нормальных кератиноцитов был полностью подавлен при концентрации лектина *A. bisporus* 3 мкг/мл, а трансформированных — при концентрации 30 мкг/мл. Эти результаты представляют интерес для лечения псориаза. На 11 пациентах с псориазом была изучена мазь, содержащая 0,1% лектина *A. bisporus*. Её применение сопровождалось выраженным клиническим эффектом [32]. Но это одиночный случай, где применение лектина имеет явное преимущество над другими лекарственными средствами. В большинстве

же случаев возникает вопрос экономической целесообразности, побочного действия и преимуществ лектинов над другими химическими и природными препаратами.

Имеют ли лектины перспективу применения в медицине? Очевидно, что имеют, но её следует искать в тех направлениях, где лектины имеют явное преимущество над другими веществами. Основная естественная функция лектинов — распознавание углеводных рецепторов на макромолекулах и клетках, поэтому логично предположить, что в этом направлении их применения будет наиболее эффективным.

Например, при очистке крови от вирусных частиц или патологически изменённых клеток и гликопротеинов могут быть использованы некоторые иммобилизованные лектины. По такому принципу работает лектин купферовских клеток печени, известный также под названием «асиалогликопротеиновый рецептор» [40]. В программе «искусственная печень» лектинам может принадлежать ключевая роль.

Интересны работы работников *Aethlon Medical Inc.* (San Diego, Calif., USA) по очистке крови человека от вируса гепатита С путём плазмафереза через специальную колонку, заполненную иммобилизованным лектином подснежника. Если верить авторам, после 3-разовых сеансов в неделю через 2 недели такого лечения у пациентов уровень вируса в их крови снижался в среднем на 57% [38, 39]. Как известно, избавиться от вируса гепатита С из крови человека другими методами чрезвычайно трудно.

С помощью лектинов возможна митогенная стимуляция лимфоцитов человека, что повышает их защитную функцию. С помощью лектинов можно в мягких условиях разделять клетки крови. Например, лектин арахиса является уникальным инструментом для деления человеческих кортикальных (незрелых) и медуллярных (зрелых) тимоцитов [42]. Рассматривается возможность использования лектинов для целевой доставки лекарств, так как они способны связываться с определёнными типами клеток или тканей, создавая в тех местах повышенные концентрации [21].

Хочется верить, что медицина будущего в полном объёме сможет использовать потенциал лектинов в лечении заболеваний человека, однако для этого нужны иные подходы и методы, которые сегодня уже существуют и начинают развиваться.

Литература

1. Антонюк В.О. Лектини та їх сировинні джерела. — Львів: Кварт. 2005, 554 С.
2. Большаков И.Н., Поберий И.А., Линдер Д.П., Зубков Г.А., Панасюк А.В. К механизму действия фитогеммагглютинина как стимулятора заживления ран. Архив патологии 1980, 42, (5): 26-32.
3. Илометс Т. Столетие открытия лектинов в Тартусском университете. — в кн.: Изучение и применение лектинов. Т.1 Общие вопросы. Химия и биохимия лектинов. Ученые записки Тартусского ун-та. -1989 вып.869: 3-18.
4. Корсун В.Ф., Лахтин В.М., Корсун Е.В., Мицконас А. Фитолектины. — Москва: Практическая медицина.2007: 288 С.
5. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Пожелостина Л.В., Кахановская Н.А., Корсун В.Ф. Лечебный и пробиотический потенциал лектиносодержащих фитопрепаратов (Новые подходы на основе фитокомплекса Эндокринола). Практическая Фитотерапия (Москва) 2009, 1: 5 — 12.

6. Литвиненко В.И., Мартынов А.В., Попова Н.В., Кожух И.А. Некоторые технологические и биофармацевтические особенности экстракции лектинов бадана. Фармаком. 2002, 3: 123 – 127.
7. Луцук М.Д. Протипухлинні властивості фітогемаглютиніну з омели (*Viscum album L.*). Доповіді АН УРСР 1975, 6: 541-544.
8. Луцук М.Д., Панасюк Е.Н., Луцук А.Д. Лектины.1981:156 С.
9. Молоденков М.Н., Микаэлян Н.П., Жигулевцева А.П. Влияние фитогемагглютинина на регенеративные процессы. Хирургия. 1980, 5: 87-89.
10. Поспелова А.Д. Оцінка біологічної активності лектинів і лектинвмісних рослинних екстрактів. Вісник Полтавського держ.с.-г. інституту. 1998, 1: 41-43.
11. Саркисян Ю.Х., Попов В.И. Применение фитогемагглютинина (ФГА) в комплексном лечении лучевых поражений кожи. Медицинская радиология.1972, 7: 7-10.
12. Смирнова М.А. Лечебное питание. Питание по II группе крови. Рецепты полезных блюд. Москва: Рипол классик. 2013: 64 С.
13. Тимошенко А. В. Лектины лекарственных растений. Весці нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя біялагічных навук. 2003, 2: 104 – 113.
14. Шмалько Н.А. Лектины растительного происхождения как регуляторы жирового обмена // http://www.rusnauka.com/25_NNP_2011/Biologia/9_92002.doc.htm
15. Antonjuk L.Ya., Antonjuk V.O. Influence of ointment bases on a release rate of phytohemagglutinin (PHA) from ointments. /Book of abstracts Interlec 11, Eleventh International Lectin Conference, Tartu University, June 4-9. 1989, P.3
16. Antonyuk V.O., Stoika R.S. Hemolytic Lectins from the Higher Mushroom // in book *Mushrooms: Types, Properties, and Nutrition* – Nova Publiciers /Editors: Sophie Andres and Niko Baumann. – 2012. – p. 195 – 214.
17. Astaldi G., Gosta G., Aizo R. Phytohemagglutinin in leukaemia. // Lancet.1965, 1: 1394.
18. Baintner K, Kiss P, Bardocz S, Pusztai A.Effect of orally administered plant lectins on intestinal liquor accumulation and amylase activity in rats. Acta Physiol Hung.2004, 91 (1): 73-81.
19. Bardocz S, Grant G, Pusztai A. The effect of phytohaemagglutinin at different dietary concentrations on the growth, body composition and plasma insulin of the rat. Br J Nutr. 1996, 76 (4): 613-626.
20. Beuth.J, Ko H.L., Schneider H., Tawadros S., Kasper H.U., Zimst H., Schierholz J.M. Intratumoral application of standardized mistletoe extracts down regulates tumor weight via decreased cell proliferation, increased apoptosis and necrosis in a murine model. Anticancer Res 2006, 26: 4451-56.
21. Bies C., Lehr C.-M., Woodley J.F. Lectin-mediated drug targeting: history and applications Adv. Drug delivery reviews. 2004, 56 (4): 425–435
22. Cebovic T, Spasic S, Popovic M. Cytotoxic effects of the *Viscum album L.* extract on Ehrlich tumour cells in vivo. Phytotherapy Research. 2008, 22: 1097-1103.
23. Chan W.L, Zheng Y.T, Huang H, Tam S.C. Relationship between trichosanthin cytotoxicity and its intracellular concentration. Toxicology 2002,.177 (2-3): 245-251.
24. Chen X.Y., Link T.M., Schramm V.L. Ricin: kinetics, mechanism, and RNA stem loop inhibitors Biochemistry. 1998, 37 (33):11605-13.
25. D'Adamo P.J., Whitney C. Eat Right 4 Your Type: The Individualized Diet Solution to Staying Healthy, Living Longer & Achieving Your Ideal Weight /London: Century 1997: 375 P.
26. Fodstad O., Olsnes S., Pihl A. Inhibitory effect of abrin and ricin on the growth of transplantable murine tumors and of abrin on human cancers in nude mice. Cancer Res.1977, 37(12): 4559-67.
27. Foissac X., Loc N.T., Christou P, Gatehouse A.M.R., Gatehouse J.A.Resistance to green leafhopper (*Nephotettix virescens*) and brown planthopper (*Nilaparvata lugens*) in transgenic rice expressing snowdrop lectin (*Galanthus nivalis* agglutinin; GNA). *J Insect Physiol* 2000, 46: 573–583.
28. Kordas K., Szalmay G., Bardocz S., Pusztai A., Varga G. Phytohaemagglutinin inhibits gastric acid but not pepsin secretion in conscious rats. *J Physiol Paris*. 2001, 95 (1-6): 309-314.
29. Law, L. K., Tam, P. P., Yeung, H. W. Effects of α -trichosanthin and -momorcharin on the development of peri-implantation mouse embryos. *J. Reprod. Fertil*. 1983, 69: 597-604.
30. Leno M., Humble I., Lee S., Phillips T. The effect of intravenous PHA in patient with a disseminated malignant melanoma: a clinical and immunological study. *Rew. Europ. Etud. Clin. Biol*. 1971, 16: 924-927.
31. Manohar B., Divakar S. Enzymatic synthesis of cholecalciferol glycosides using β -glucosidase from sweet almond. *J Food Sci Technol*. 2010, 47 (5): 469–475.
32. Parslew R. Jones K. T. Rhodes J.M. Sharpe G.R. The antiproliferative effect of lectin from the edible mushroom (*Agaricus bisporus*) on human keratinocytes: preliminary studies on its use in psoriasis. *British Journal of Dermatology*.1999,140 (1): 56-60.
33. Robbers J.E., Speedie M.K., Tyler V.E. Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology 1996. – Baltimore: Williams & Wilkins. 337 P.
34. Ponzzone A., De Sanctis C., Fabris C. Maintenance of the mitogenic effect in vitro in lymphocytes obtained from subjects treated with purified PHA. *Minerva Pediatr*. 1971, 23: 234-40.
35. Salazar F., Sewell H.F., Shakib F., Ghemmaghami A.M. The role of lectins in allergic sensitization and allergic disease. *J of Allergy and Clin. Immunol*. 2013, 132(1): 27 -36
36. Thies A., Dautel P., Meyer A., Pfuller U., Schumacher U. Low-dose mistletoe lectin-I reduces melanoma growth and spread in a scid mouse xenograft model. *Br J Cancer* 2008, 98: 106-112.
37. Tonevitsky A., Agapov I., Chelnokova O., Moisenovich M., Marx U. Comparison between the mechanisms of action of plant toxins ricin and viscum on the stage of intracellular dissociation. *Arzneimittelforschung*. 2002, 52 (6): 500-505.
38. Tullis R H., Duffin R.P., Ichim T.E., Joyce J A., Levin N.W. Modeling Hepatitis C Virus Therapies Combining Drugs and Lectin Affinity Plasmapheresis *Blood Purif*. 2010, 29: 210-15.
39. Tullis R.H., Duffin R.P., Handley H.H., Sodhi P., Menon J., Joyce J. A., Kher V. Reduction of hepatitis C virus using lectin affinity plasmapheresis in dialysis patients. *Blood Purif*. 2009, 27 (1): 64-69.
40. Ueno S. Mojic M., Ohashi Y., Higashi N., Hayakawa Y, Irimura T. Asialoglycoprotein Receptor Promotes Cancer Metastasis by Activating the EGFR–ERK Pathway. *Cancer Res*. 2011, 71 (20): 6419–27.
41. Wimer B.M. Curative potential of foremost mitogen applications. *Cancer Biother Radiopharm*. 2003, 18 (6): 903-916.
42. Wu W, Harley P.H, Punt J.A, Sharrow S.O, Kears K.P. Identification of CD8 as a peanut agglutinin (PNA) receptor molecule on immature thymocytes. *J Exp Med*. 1996, 184 (2):759-64.