

Гепатопротекторные эффекты экстрактов и полисахаридов морских водорослей

Н. Н. БЕСЕДНОВА¹, Т. С. ЗАПОРОЖЕЦ¹, Т. А. КУЗНЕЦОВА¹,
С. П. КРЫЖАНОВСКИЙ², Н. Н. КОВАЛЕВ¹, Т. Н. ЗВЯГИНЦЕВА³

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» СО РАМН

² ФГБУЗ Медицинское объединение ДВО РАН

³ ФГБУН Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН

Hepatoprotective Effects of Extracts and Polysaccharides from Seaweed

N. N. BESEDNOVA, T. S. ZAPOROZHETS, T. A. KUZNETSOVA, S. P. KRYZHANOVSKII, N. N. KOVALEV, T. N. ZVYAGINTSEVA

G. P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Vladivostok

Medical Association, Far East Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok

G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far East Branch of Russian Academy of Science, Vladivostok

На основании анализа большого количества работ отечественных и преимущественно зарубежных авторов последнего десятилетия представлены современные данные о действии экстрактов морских водорослей и полученных из них сульфатированных полисахаридов *in vivo* и *in vitro* при интоксикациях печени, вызванных CCl_4 , лекарственными препаратами (парацетамол, диклофенак), N-нитрозосоединениями (загрязнителями внешней среды), афлатоксином. Особое внимание авторы уделяют эффектам сульфатированных полисахаридов, в частности фукоиданов, при хроническом вирусном гепатите С. Фукоидан обладает высоким уровнем безопасности и действует не только как антиоксидант, но также оказывает противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты, ингибирует репликацию вируса гепатита. Сведения, изложенные в обзоре, позволяют считать, что экстракты морских водорослей и полученные из них сульфатированные полисахариды могут быть основой для создания в дальнейшем лекарственных препаратов нового поколения для лечения и профилактики болезней печени различного генеза.

Ключевые слова: гепатопротекторы, антиоксиданты, полисахариды морских водорослей, фукоиданы.

Antioxidants of natural origin are considered as possible agents for prevention and treatment of liver diseases. Marine algae and in particular their extracts and obtained from them sulfated polysaccharides are significant sources of natural antioxidants. The recent data on the effect of the extracts and sulfated polysaccharides of seaweed on the functional activity of the liver with injuries induced by CCl_4 , some drugs (paracetamol, diclofenac), N-nitrosocompounds, aflatoxin are presented in the review. Particular attention is paid to the effect of sulfated polysaccharides and in particular fucoidans on the functional activity of the liver in patients with chronic viral hepatitis C. Fucoidan is highly safe and active not only as an antioxidant but also as an inhibitor of HCV replication, has anti-inflammatory and immunomodulating effects. The data of the review allow to conclude that seaweed extracts and sulfated polysaccharides may be a basis for development of new generation drugs in the future for the treatment and prevention of liver diseases.

Key words: hepatoprotectors, antioxidants, polysaccharides from seaweed, fucoidans.

Изменение стиля жизни и питания современного человека привело к широкому распространению заболеваний печени и высокой смертности от этой патологии во всех странах. Печень участвует практически во всех видах обмена — белковом, липидном, углеводном, водно-минеральном, пигментном — и является основным органом детоксикации, в связи с чем в большей степени, чем другие органы подвержена действию экзогенных токсикантов. Токсические поражения печени вызываются различными токсикантами — продуктами бытовой химии, пестицидами,

алкоголем, лекарственными препаратами, вредными отходами хозяйственной деятельности человека, вирусами и бактериями, природными ядами (афлатоксин, яд рыбы фугу и пр.).

Хронические заболевания печени, в том числе и вирусные гепатиты, характеризуются прогрессирующим развитием изменений от стеатоза до хронического гепатита, фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Анализ современной литературы позволяет утверждать, что усилия многочисленных групп исследователей в разных странах в настоящее время сосредоточены на изучении полисахаридов и экстрактов водорослей как источников природных антиоксидантов и возможности использования их в качестве гепатопротекторов. Необходимость этих исследова-

© Коллектив авторов, 2014

Адрес для корреспонденции: 690087, г. Владивосток, ул. Сельская, д. 1. ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» СО РАМН

ний определяется следующими факторами. Во-первых, иммуномодулирующий [1, 2], гиполлипидемический [3], сорбирующий [4] и позитивно влияющий на функционирование желудочно-кишечного тракта эффекты водорослей и получаемых из них полисахаридов непосредственно связаны с печенью, играющей центральную роль в метаболических процессах организма. Во-вторых, известны работы о гипогликемическом [5], антиоксидантном [6], детоксикационном [2, 7] действии сульфатированных полисахаридов (СПС), в реализации которого участвуют ферменты и метаболиты, синтезируемые печенью.

В патогенезе интоксикаций печени различного генеза доминирующее значение имеет оксидативный стресс, который характеризуется нарушением обмена веществ и энергии, накоплением активных повреждающих агентов (свободных радикалов, прооксидантов, активных форм кислорода), инициирующих патологические изменения клеток и ведущих к развитию различных патологических состояний [8]. Основным повреждающим эффектом свободных радикалов заключается в повреждении мембран клеток, модификации белков РНК и ДНК.

В качестве медикаментозной терапии на всех этапах и при всех формах токсического поражения печени применяются антиоксиданты, которые в настоящее время рассматриваются как возможные средства профилактики болезней печени.

Богатыми природными источниками веществ, обладающих антиоксидантным действием, являются водоросли — макро- и микровиты [9, 10]. В экстрактах этих гидробионтов обнаружены компоненты, многие из которых обладают антиоксидантной активностью: полифенолы, ксантофиллы, водорастворимые полисахариды, аминокислоты и витамины [11]. В связи с этим очень часто исследования антиоксидантной активности проводят, используя суммарные экстракты. В последние годы убедительно показано, что СПС водорослей, особенно бурых, играют важную роль в предупреждении развития окислительного стресса живых организмов [12, 13] благодаря способности перехватывать супероксидные радикалы, а также ингибировать взаимодействие между металлами и липидами через образование нерастворимых комплексов с ионами железа и/или генерацией стерических препятствий. Так, некоторые гетерофуканы обладают дозозависимой хелатирующей способностью, которая может составлять до 45,5% при дозе 1,5 мг/мл для водоросли *Dyctiopteris delicatula* и 54,8% для *Sargassum filipendula* при концентрации 2,0 мг/мл [13]. Антиоксидантная активность СПС связана не только с молекулярной массой и с наличием сульфатных групп, но и с содержанием глюкуроновой кислоты, фукозы и нейтральных сахаров [14]. Сульфа-

тированные и фосфорилированные глюканы имеют большую антиоксидантную активность, чем нейтральные полисахариды.

Известно, что в составе водорослей фукоидан находится в тесной связи с полифенолами, обладающими собственной высокой антиоксидантной активностью. Такие комплексы очень прочны и при выделении фукоиданов могут сохранять полифенолы в своем составе. Скорее всего, в большинстве случаев антиоксидантная активность препаратов фукоиданов обусловлена присутствием в них этих соединений [14].

Особый интерес в качестве антиоксидантов представляют фукоиданы, полученные из *Laminaria japonica* [15], *Fucus vesiculosus* [16] и *Fucus evanescens* [5, 17].

На модели алиментарной гиперхолестеринемии было оценено влияние фукоидана из *F. evanescens* в дозе 50 мг/кг массы тела экспериментальных животных на показатели перекисного окисления липидов [5]. Авторы показали, что фукоидан в условиях атерогенной нагрузки способен снижать уровень промежуточных продуктов перекисного окисления липидов. У мышей, содержащихся на атерогенной диете, статистически значимо увеличивалось содержание малонового альдегида в эритроцитах по сравнению с показателями интактных животных.

Для каррагинанов — СПС красных водорослей — *in vitro* показана железо-редуцирующая способность и ингибирующее действие на гидроксил- и супероксиданион радикалы. Каррагинаны усиливают каталитическую активность супероксиддисмутазы. Степень активности каррагинанов зависит от их молекулярной массы и структуры [18].

Для исследования эффективности гепатопротекторов, в том числе экстрактов и полисахаридов морских водорослей, используют различные модели. Наиболее часто токсическое поражение печени воспроизводят введением животным четыреххлористого углерода — CCl_4 . Под действием этого токсиканта наблюдаются метаболические и морфологические изменения в печени, сходные с таковыми при вирусном гепатите человека [19]. Четыреххлористый углерод биотрансформируется в печени в трихлорметилрадикалы, которые реагируют с избытком O_2 (CCl_3^+). Свободные радикалы инициируют перекисную полиненасыщенных жирных кислот мембран и ковалентно связывают микросомальные липиды, протеины и пероксиды протеинов и липидов, что приводит к нарушениям со стороны клеток и патологическим изменениям в печени [20].

Под действием CCl_4 происходит нарушение антиоксидантной системы организма, уменьшение внутриклеточной концентрации глутатиона (GSH), снижение активности каталазы, что может служить в конечном итоге причиной развития кар-

циногенеза [21]. В результате усиления перекисного окисления липидных комплексов внутриклеточных мембран гепатоцитов нарушается активность ферментов и ряда функций печени (синтез белков, углеводов, обмен липопротеидов, метаболизм лекарств) [22, 23]. Под влиянием CCl_4 повышается содержание основных ферментов печени, глюкозы и билирубина. Длительное введение этого токсиканта в желудок животного ведёт к развитию цирротических изменений в печени [24].

Применение этой модели позволило как отечественным, так и зарубежным авторам исследовать гепатопротекторное действие экстрактов и полисахаридов морских водорослей.

Так, F. Fedekar et al. [20] исследовали гепатопротекторное действие этанольного экстракта водоросли *Sargassum dentifolium* при интоксикации крыс, вызванной CCl_4 , в сравнении с таким силимарином, официального препарата — гепатопротектора из расторопши.

У животных, получивших только CCl_4 , наблюдались типичные явления токсического гепатита: диффузные дегенеративные изменения гепатоцитов, их жировая дегенерация; обширные зоны некроза и внутридолевого фиброза; значительная инфильтрация ткани печени мононуклеарными клетками (преимущественно лимфоцитами); гиперплазия жёлчных протоков. Авторы определяют эти изменения, как 3—4 степень фиброза.

У крыс, получавших наряду с токсикантом экстракт водоросли, наблюдали изменения, характерные для фиброза 1-й степени: слабую пролиферацию фиброзной ткани вокруг портальной области; небольшую инфильтрацию ткани (преимущественно лимфоцитами); незначительный фиброз с перипортальным и небольшим внутридовым фиброзом перегородок. У животных, получивших силимарин, определялась 1—2 степень фиброза: имела место умеренная инфильтрация лимфоцитами, в меньшей степени — макрофагами. Силимарин вызывал, кроме того, переполнение кровью портальных сосудов и синусоидов печени, умеренную дегенерацию гепатоцитов, пролиферацию фиброзной ткани вокруг портальных трактов.

Ферменты сыворотки крови — АЛТ (аланинаминотрансфераза) и АСТ (аспартатаминотрансфераза) являются чувствительными маркерами повреждения печени [20]. При повреждении печени CCl_4 отмечается повышенный уровень АСТ, более значительный, чем АЛТ.

Повышение в сыворотке крови уровня АЛТ и билирубина, как правило, свидетельствует о нарушениях со стороны гепатобилиарной системы, а сниженный уровень альбумина наблюдается наиболее часто при обострениях хронических болезней печени. S. P. Pattanyak и S. Priyashree [25] объясняют это снижение повреждением эндоплазматического ретикула, в результате чего

снижается синтез белка и происходит накопление триглицеридов в жировой ткани печени.

Результаты исследования F. Fedekar et al. [20] показали, что применение экстракта водоросли при токсическом гепатите, вызванном CCl_4 , значительно снижало содержание в сыворотке крови АСТ, АЛТ и билирубина до нормальных значений. Кроме того, экстракт минимизировал продукцию свободных радикалов и усиливал очищение от них организма. Наблюдавшееся этими авторами повышение уровня альбумина в сыворотке крови под действием экстракта свидетельствует о стабилизации эндоплазматического ретикула и инициации синтеза белка. По всем биохимическим параметрам действие экстракта водоросли *Sargassum dentifolium* и силимарина было сопоставимо. По мнению авторов, использование данной водоросли приводит к нормализации всех оценочных параметров у крыс, получивших токсикант.

R. Karthikeyan et al. [26] исследовали защитное действие экстракта бурой водоросли *Padina boergeresii* у крыс с токсическим гепатитом. Эффект экстракта (нормализация показателей функциональной активности печени), как и другие исследователи, авторы связывают с антиоксидантным действием последнего, но обращают внимание на тот факт, что нормализация повышенных показателей коррелирует с присутствием в экстракте каротиноидов, также обладающих антиоксидантными свойствами [14].

Фиброз печени — заболевание, характеризующееся разрастанием соединительной (коллагеновой волокнистой) ткани в печени без изменения её структуры. Причинами развития фиброза могут быть гепатиты В и С, алкогольная интоксикация, неалкогольный стеатогепатит и пр. На земном шаре в настоящее время проживают свыше 100 млн человек с фиброзом печени [27].

На модели токсического гепатита, обусловленного CCl_4 (при остром и хроническом повреждении печени), исследован эффект общей фракции фукоидана в качестве средства против фиброза печени у крыс [27]. При внутривенном введении в течение 8 недель в дозе 50 мг/кг полисахарид значительно снижает степень фиброза, защищает гепатоциты и подавляет пролиферацию звездчатых клеток, возвращает АЛТ и АСТ к уровню контроля.

Антифибротическое действие фукоидана связано с индукцией апоптоза звездчатых клеток [28], а также его ингибированием уровня $\text{TGF}\beta$, активирующего звездчатые клетки.

Т. А. Кузнецова и др. [7] моделировали токсический гепатит введением мышам CCl_4 . Использовали лечебную (30 дней на фоне индукции гепатита) и профилактическую схемы введения фукоидана из водоросли *F. evanescens* (ежедневно

в течение 30 дней до момента индукции гепатита). Результаты исследования показали, что под действием CCl_4 масса печени мышей достоверно увеличивалась по сравнению с контролем. Применение магнитно-резонансной томографии мышей выявило увеличение обеих долей печени, стромы и паренхимы были резко деформированы, в них преобладали воспалительные изменения, отмечалось венозное полнокровие. На фоне применения фукоидана отмечена нормализация линейных размеров печени, частичное восстановление структуры печени, более выраженные при профилактической схеме введения полисахарида. В биохимической картине крови у животных, получавших фукоидан по обеим схемам, наблюдалась нормализация показателей аминотрансфераз, лактатдегидрогеназы и значительное снижение уровня глюкозы. Учитывая полученные результаты, авторы рекомендуют фукоидан, полученный из бурой водоросли *F. evanescens*, в качестве гепатопротектора.

На такой же модели токсического гепатита G. Vipresh et al. [29] были получены данные о значительной роли антиоксидантной активности фукоидана в механизме его гепатопротекторного действия.

Неконтролируемое использование ряда лекарственных препаратов приводит к нарушению функций печени, а также морфологическим изменениям этого органа. К таким лекарственным средствам относятся, в частности, парацетамол и диклофенак.

Гепатотоксичность ацетаминофена или парацетамола зависит от интенсификации процессов свободнорадикального окисления с последующим повреждением мембранных структур гепатоцитов. При поступлении в организм парацетамола в токсической дозе функция систем конъюгации оказывается недостаточной, запасы глутатиона в печени истощаются, поэтому значительная часть молекул преобразуется в токсические вещества, наиболее активным из которых является N-ацетил-p-бензохинонимин [30]. Последний ковалентно связывается с белками гепатоцитов и вызывает их некроз.

H.R.V. Radhavendran et al. [31] использовали модель острого гепатита, вызванного ацетаминофеном, для исследования гепатопротекторного действия этанольного экстракта водоросли *Sargassum polycystum*. Токсикант вводили крысам в дозе 800 мг/кг, индуцирующей оксидативный стресс у животных. Другой группе крыс ежедневно в течение 15 дней до введения парацетамола давали перорально экстракт водоросли в дозе 200 мг/кг.

У животных, получавших только ацетаминофен, возникало тяжелое расстройство метаболической функции печени. В сыворотке крови животных наблюдался высокий подъем уровня АЛТ,

АСТ, щелочной фосфатазы, малонового диальдегида, свободных радикалов. Введение экстракта водоросли возвращало показатели к нормальным значениям. V. Ross et al. [32] исследовали водный экстракт сульфатированных полисахаридов из водоросли *Sargassum siliculosum* на модели токсического гепатита крыс, вызванного ацетаминофеном. Пероральное использование токсиканта в дозе 2 г/кг приводило к значимому подъему уровня трансаминаз в плазме крови. Пероральное применение СПС в дозе 100 мг/кг и 200 мг/кг в день в течение 7 дней приводило к снижению уровня этих ферментов. Величина снижения была сопоставима с таковой при использовании референс-препарата — силимарина.

При тяжелом оксидативном стрессе врожденная антиоксидантная защита не может справиться с огромным количеством образующихся радикалов. В таких случаях антиоксиданты, в частности экстракты или полисахариды водорослей, необходимо вводить извне для соблюдения баланса реактивных видов кислорода [12, 33]. По мнению авторов, активность экстракта в отношении удаления реактивных видов кислорода может быть обусловлена наличием сульфатной группы, моносахаридным составом, молекулярной массой и содержанием белка [12, 34]

Другие авторы [35] показали протективный эффект фукоидана при остром повреждении печени крыс ацетаминофеном (800 мг/кг внутрибрюшинно). Фукоидан в дозе 100 мг/кг применяли перорально до и после введения ацетаминофена. Уже через сутки после совместного введения токсиканта и фукоидана уменьшалась гибель гепатоцитов. Фукоидан снижал развитие апоптоза в печени, индуцированного ацетаминофеном, что было доказано экспрессией Bax, Bcl-2 и расщеплением каспазы-3. Антиоксидантный эффект фукоидана проявлялся повышением продукции и экспрессии глутатиона, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, которые были значительно снижены под действием парацетамола. Фукоидан снижал экспрессию провоспалительных медиаторов, включая $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ и индуцибельную NO-синтазу. Таким образом, гепатопротекторный эффект препаратов из водорослей при введении животным парацетамола обеспечивается их антиоксидантным и противовоспалительным потенциалом.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе диклофенак, являются одной из наиболее востребованных групп лекарственных средств. Наряду с их многочисленными положительными эффектами, они обладают побочными действиями — НПВП-ассоциированными поражениями печени, особенно у тех пациентов, которые постоянно их используют для избавления от болей в суставах, позвоночнике и пр. Пероральные НПВП более агрессивны по от-

ношению к печени, поскольку она является первым детоксицирующим барьером для продуктов, поступающих из кишечника. В связи с этим авторы многих работ используют диклофенак в качестве токсиканта для проведения экспериментов на животных с целью поиска гепатопротекторов среди препаратов из морских гидробионтов.

А. Е. El-Naggar and H. S. Hussein [36] показали протективный эффект фукоидана против поражения печени, вызванного диклофенаком, вызывающим в больших дозах дисфункцию митохондрий гепатоцитов, пероксидацию липидов, увеличение концентрации кальция в печени, образование активных форм кислорода и окисление NADPH, некроз и/или апоптоз гепатоцитов [37–39]. Фукоидан снижает экспрессию на клетках TLR4 и уровень провоспалительных цитокинов. Авторы рекомендуют пероральное применение фукоидана против побочного действия диклофенака и других НПВП.

В последние десятилетия увеличивается загрязнение окружающей среды вследствие интенсивной хозяйственной деятельности человека. К загрязнителям природной среды относится большая группа N-нитрозосоединений. Высокой токсичностью по отношению к печени и почкам и способностью вызывать фиброз печени обладает N-нитрозамин. В работе К. Nakazato et al. [40] при помощи N-нитрозодиэтиламина (DEN) вызывали фиброз печени у крыс. Токсикант вводили в дозе 50 мг/кг. Для уменьшения степени фиброзирования печени был применен высокомолекулярный фукоидан из бурой водоросли *Cladosiphon okamuranus*. В процессе работы было установлено, что фиброз печени у крыс, получивших кроме DEN, неочищенный фукоидан, был значительно менее выражен, как и уровень гидроксипролина — аминокислоты, специфического маркера коллагеновых белков. Авторы характеризуют фукоидан как перспективное антицирротическое средство.

D-галактозамин является опасным гепатотоксином, нарушающим синтез нуклеиновых кислот и белка. При интоксикации данным токсином на фоне массивного некроза гепатоцитов замедляется регенерация печени. Поражение печени этим токсикантом рассматривают как адекватную модель структурно-метаболических нарушений при вирусном гепатите.

Использование такой модели позволило N. Kawano et al. [41] исследовать эффективность экстрактов 11 видов водорослей (бурых и красных) в качестве гепатопротекторов у крыс, получивших D-галактозамин (800 мг/кг массы тела внутрибрюшинно на 7 день после начала введения экстрактов). Эксперименты позволили установить, что экстракты водорослей могут предотвращать токсические изменения в печени животных, обусловленные этим токсикантом.

На такой же модели В. Meena et al. [42] установили антиоксидантное действие этанолового экстракта водоросли *Sargassum polycistum*. В индийской медицине эта водоросль широко применяется при вирусном гепатите и характеризуется наиболее выраженным по сравнению с другими водорослями антиоксидантным действием. Авторы полагают, что большую роль в антиоксидантном действии экстракта играет сульфатный компонент, являющийся ловушкой для свободных радикалов. В работе [43] представлены результаты исследования эффективности экстракта водоросли *Sargassum polycistum* при введении крысам N-галактозамина. У животных с токсическим гепатитом, получавших экстракт, повышался уровень глутатиона, супероксиддисмутазы и каталазы.

N. Manoharan et al. [44] исследовали гепатопротекторное действие водного экстракта красной водоросли *Gracillaria corticata*, собранной в Индии, у крыс Wistar, которые для индукции гепатотоксического эффекта получали афлатоксин B1, продукт грибов *Aspergillus*, часто засоряющий продукты питания человека и корма для животных. Этот токсикант обладает мощным гепатотоксическим действием, вызывает перекисное окисление липидов в печени, снижение массы тела и печени, количество общего белка и альбумина в сыворотке крови [45]. Применение экстракта водоросли у крыс с токсическим гепатитом возвращало к норме высокие показатели трансаминаз в сыворотке крови. Показатели снижения гиперферментемии были близкими при лечебном и профилактическом вариантах введения экстракта. Почти до нормальных значений снижались показатели лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы. Снижение уровня билирубина под действием экстракта были сравнимы с таковыми силимарина. Уровни белка и альбумина под действием экстракта восстанавливались почти до нормальных значений.

Установлено, что фукоидан, полученный из бурой водоросли *Fucus vesiculosus* (Sigma), защищает экспериментальных животных (мышей) от индуцированного конканавалином А повреждения печени [46]. Отмечено, что алкогольное [47] и вирусное [48] повреждения печени имеют сходную картину с Кон-А индуцированным гепатитом и связано с активацией Т-лимфоцитов. При введении Кон-А в дозе 10 мг/кг развивается острый некротический гепатит с обширными некрозами и увеличением некротических зон на 1–3 сутки. А. Saito et al. [46] вводили внутривенно Кон-А в дозе 18,5 мг/кг массы тела мыши. Различные дозы фукоидана (1–30 мг/кг) вводили внутривенно за 30 минут до инъекции Кон-А. Авторы отметили снижение под действием фукоидана АЛТ в плазме крови, уровня TNF α и IFN γ и

увеличение уровня IL-10 в плазме крови и ткани печени. Эти результаты свидетельствуют о защитном эффекте фукоидана путём ингибирования про- и повышения уровня противовоспалительных цитокинов.

В настоящее время чрезвычайно важной проблемой, стоящей перед учеными, является поиск средств профилактики и лечения вирусных гепатитов.

По данным ВОЗ, в мире насчитывается более 150 млн больных хроническим вирусным гепатитом С, ежегодно более 350000 человек умирают от этой болезни. Ежегодно диагностируется примерно 3,5 млн новых случаев этой болезни [49, 50]. В России больных хроническими формами и носителей HCV не менее 2 млн человек. Из-за значительной изменчивости возбудителя ещё не разработана вакцина против гепатита С. Для лечения пациентов используют комбинированный метод лечения — пегилированный IFN α и рибавирин. Сообщают, что эффективность эрадикации при этом составляет 75—90% для генотипов II и III и 45—52% — для генотипов I и IV [51]. Однако ситуация ещё очень далека от желаемой. Данный метод лечения имеет много побочных эффектов. В связи с этим поиск новых эффективных средств для борьбы с этой болезнью весьма актуален. Следует отметить, что исследования, касающиеся применения экстрактов водорослей и СПС из них, весьма немногочисленны.

Известно противовирусное действие СПС водорослей. Фукоидан, например, ингибирует адсорбцию к клеткам вирусов герпеса, Денге, гриппа, клещевого энцефалита, хантавирусов и др. [52—54].

В экспериментах *in vitro* P. S. Venkateswaran et al. [55] показали, что фукоидан из водоросли *Pelvetia fastigiata* ингибирует взаимодействие поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и антител к нему, что является важным в предупреждении поражений инфицированных тканей и органов. Большинство исследователей объясняют противовирусный эффект фукоиданов подавлением адсорбции вирусов на клетках макроорганизма.

В работе N. Mori et al. [56] авторы использовали в экспериментах *in vitro* фукоидан из бурой водоросли *Cladosiphon okamuranus*. Было показано, что фукоидан ингибирует репликацию HCV, не оказывая цитотоксического действия. В 2013 году появилась еще одна работа [57], в которой авторы рассматривают возможность ингибирования репликации вируса гепатита С в клетках Huh-7 с помощью водного экстракта красной водоросли *G.tenuistipitata*. Было установлено, что экстракт оказывает мощное тормозящее действие на синтез белка HCV с дозозависимым эффектом. Еще более значительный эффект полу-

чен при комбинации экстракта с интерфероном. Установлен ингибирующий эффект экстракта на продукцию провоспалительных медиаторов, включая TNF α , IL-1 β , индуцибельную NO-синтазу (iNOS) и COX-2. Авторы подчеркивают, что в связи с многокомпонентностью экстракта пока ещё трудно установить точный механизм подавления репликации HCV и именно на выделение активных компонентов экстрактов необходимо обратить особое внимание.

В литературе есть лишь единичные работы, освещающие действие фукоиданов на течение хронического гепатита С. Так, в работе Н. В. Филоновой [17] представлены результаты использования БАД «Фуколам» (на основе фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens* и альгината кальция) в качестве средства сопровождения базисной терапии пациентов с хроническим гепатитом С. В опытную группу были включены пациенты с обострением гепатита С, которые в комплексе с базисной терапией получали БАД «Фуколам» внутрь два раза в сутки в течение 21 дня. Контрольную группу составили пациенты, получавшие базисное лечение, включающее охранительный режим, лечебное питание, дезинтоксикационную и метаболическую терапию.

Под влиянием проведённой терапии у пациентов контрольной и опытной групп наблюдалось снижение активности аминотрансфераз в сыворотке крови, однако уровень этих показателей у пациентов, получавших в комплексе с базисной терапией «Фуколам», был значимо ниже, чем в контрольной группе. Наблюдалась положительная динамика и в их состоянии. На фоне приёма «Фуколама» у пациентов опытной группы быстрее купировались симптомы заболевания по сравнению с пациентами контрольной группы. К моменту окончания лечения у 70,3% пациентов опытной группы размеры печени уменьшились, у 29,6% больных достигли нормальных размеров. У пациентов контрольной группы нормализации размеров печени достигнуть не удалось, лишь у 16,6% больных они уменьшились.

В этой же работе исследовано действие полисахаридов бурой водоросли *F. evanescens* на систему ПОЛ-АОС у пациентов с обострением хронического гепатита С. Как известно, смещение окислительно-восстановительного баланса в сторону активации процессов ПОЛ при HCV-инфекции приводит к развитию синдрома липидной перекисидации, связанного с накоплением АФК и липидных радикалов, участвующих в повреждении биомембран гепатоцитов. Полагают, что эти процессы лежат в основе синдрома цитолиза у пациентов с вирусным гепатитом С [58—60].

Нормализация показателей системы ПОЛ-АОС у пациентов с ХВГС, получавших «Фуколам», свидетельствует о его способности оказы-

вать регулирующее действие на процессы липопероксидации — восстанавливать баланс между процессами перекисного окисления липидов и механизмами антиоксидантной защиты.

В 2012 году появилась работа [56], в которой авторы показали способность фукоидана из бурой водоросли *Cladosiphon ocamuranus* оказывать действие на вирус гепатита *in vivo*. В опытную группу были взяты лица, которые по каким-либо причинам не могли получать лечение интерфероном. У всех пациентов определялся Ib генотип вируса. В течение 12 месяцев они получали фукоидан (830 мг/сут). У всех больных был диагностирован цирроз печени. Через 9 месяцев у 40% пациентов произошла эрадикация вируса, хотя RNA HCV определялась (5 kIU/мл) еще до 10 месяцев. Однако этот эффект был временным. Через 12 месяцев показатель вирусной нагрузки вернулся к базовым значениям. Авторы частично объясняют это не совсем правильным подбором пациентов опытной группы. По-видимому, фукоидан таким больным следует принимать постоянно, тем более что он не токсичен и не обладает какими-либо другими неблагоприятными побочными эффектами.

Заключая обзор о действии экстрактов водорослей и полисахаридов, полученных из их экстрактов, в качестве гепатопротекторов, следует признать, что в настоящее время необходимо обратить особое внимание на расширение ис-

следований в этой области, поскольку на основе таких соединений, как фукоиданы, могут быть созданы препараты нового поколения для профилактики и лечения гепатита С и токсических гепатитов. Это обусловлено многогранностью действия сульфатированных полисахаридов — антивирусное (ингибирование адсорбции и репликации вирусов), гепатопротекторное, антиоксидантное, иммуномодулирующее, противовоспалительное, антиопухолевое и др. Поскольку одним из требований к гепатопротекторам является безопасность, остается актуальной потребность в препаратах, обладающих эффективными фармакологическими свойствами, низкой токсичностью и минимальным побочным действием. Фукоиданы в этом отношении обладают высоким профилем безопасности. В дальнейшем, когда будет возможно получение стабильных форм водорослевых полисахаридов, могут быть разработаны эффективные лекарственные формы на их основе. Эти новые гепатопротекторы будут способны оказывать выраженное антиоксидантное действие, обеспечивающее подавление оксидативного стресса в организме и клетках печени, прекращение цитолиза гепатоцитов, нормализацию ферментного спектра и липидного профиля сывороток крови, восстановление белоксинтезирующей функции печени, усиление иммунной защиты организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Запорожец Т.С., Кузнецова Т.А., Смолина Т.П. и др. Иммунотропные и антикоагулянтные свойства фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens*: перспективы применения в медицине. Журн микробиол 2006; 3: 54—58.
2. Кузнецова Т.А. Применение фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens* для коррекции нарушений иммунитета и гемостаза на модели эндотоксемии. Бюлл экп биол мед 2009; 147 (1): 71—74.
3. Huang L., Wen K., Gao X., Liu Y. Hypolipidemic effect of fucoidan from *Laminaria japonica* in hyperlipidemic rats. Pharmaceutical Biology 2010; 48:4: 422—426.
4. Хотимченко М.Ю. Сорбционные свойства и фармакологическая активность некрахмальных полисахаридов. Дис. ... докт. биол. наук. Владивосток. 2011; 327.
5. Майстровский К.В., Запорожец Т.С., Федянина Л.Н., Каленик Т.К., Моткина Е.В., Имбс Т.И. Влияние иммуномодулятора фукоидана из бурых водорослей *Fucus evanescens* на показатели антиоксидантной системы, липидного и углеводного обмена у мышей. Тихоокеан мед журн 2009; 3: 97—99.
6. Bartolomeu W.S.S., Miguel A.C., Ana I.B., Ana C.P., Joana T.M., Jose A.T., Manuel A.C., Antonio A.V. Chemical characterization and antioxidant activity of sulfated polysaccharide from the red seaweed *Gracillaria birdiae*. Food Hydrocolloid 2012; 27: 287—292.
7. Кузнецова Т.А., Агафонова И.Г., Крохмаль Т.С., Звягинцева Т.Н., Филонова Н.В. Гепатопротекторные свойства фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens*. Тихоокеан мед журн 2010; 4: 26—29.
8. Paracha U.Z., Fatima K., Alquhtani M., Chaudhary A., Abuzenadah A., Damanhour G., Qadri I. Oxidative stress and hepatitis C virus. Virology Journal 2013; 10: 251—258.
9. Abd El Baky H.H., El-Baroty G.S. Healthy benefit of microalgal bioactive substances. J Aquatic Sci 2013; 1: 1: 11—23.
10. Munir N., Sharif N., Naz S., Manzoor F. Algae: a potent antioxidant source. Sky J Microbiol Res 2013; 1: 3: 22—31.
11. Zakaria A.N., Ibrahim D., Sulaiman S.F., Supardy N.A. Assessment of antioxidant activity, total phenolic content and *in vitro* toxicity of Malaysian red seaweed *Acanthophora specifera*. Chem Pharm Res 2011; 3: 182—191.
12. Costa L.S., Fidelis G.P., Cordeiro S.L., Oliveira R.M., Sabhy D.A., Camara R.B.G., Nobre L.T.D., Costa M.S.S.P., Almedia-Lima J., Farias E.H.C., Leite E.L., Rocha H.A.O. Biological activities of sulfated polysaccharides from tropical seaweeds. Biomed Pharmacother 2010; 6: 21—28.
13. Costa L.S., Telles C.B.S., Oliveira R.M. Heterofucan from *Sargassum filipendula* induces apoptosis in HeLa cells. Mar Drugs 2011; 9: 4: 603—614.
14. Chojnacka K., Saeid A., Witkowska Z., Tuhy L. Biologically active compound in seaweed extracts — the prospects for the application. The Open Conf Proceed J 2012; 3: Suppl 1-M4: 20—28.
15. Wang J., Zhang Q., Zhang Z., Song H., Li P. Potential antioxidant and anticoagulant capacity of low molecular weight fucoidan fractions extracted from *Laminaria japonica*. Int J Biol Macromol 2010; 46: 6—12.
16. Ruperez P., Ahrasem O., Leal J.A. Potential antioxidant capacity of sulfated polysaccharides from the edible marine brown seaweed *Fucus vesiculosus*. J Agric Food Chem 2002; 50: 840—845.
17. Филонова Н.В. Коррекция функций иммунной системы сульфатированными полисахаридами водорослей у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Дис. ... канд. мед. наук. Владивосток. 2011; 151.
18. Хоменко В.А., Соловьева Т.Ф., Соколова Е.В., Богданович Р.Н., Ермак И.М., Барабанова А.О. Изучение *in vitro* и *ex vivo* антиоксидантной активности каррагинанов — сульфатированных полисахаридов красных водорослей. Бюлл экп биол мед 2010; 10: 398—401.
19. Johnston D.E., Kroening C. Mechanism of early carbon tetrachloride toxicity in cultured rat hepatocytes. Pharmacol Toxicol 1998; 83: 231—239.
20. Fedekar F., Madkour D., Waleed F. Khalil, Dessouki A.A. Protective effect of ethanol extract of *Sargassum dentifolium* in carbon tetrachloride-induced hepatitis in rats. Int J Pharmac Pharmacut Sci 2012; 4: 3: 637—641.

21. Stal P., Olson J. Ubiquinone: oxidative stress and liver cancerogenesis. In: Kagan Ve, Quinn D.J., editors. Coenzyme Q: molecular mechanisms in health and disease. Boca Raton: CRC Press 2000; 317—329.
22. Саратиков А.С., Буркова В.Н., Венгеровский А.И., Кураколова Е.А. Новые гепатопротективные и противовоспалительные препараты пелоидов. Томск: ТГУ. 2004; 178.
23. Zhu W., Fung P.G.V. The roles played by crucial free radicals, nitric oxide and enzymes NOS and NADPH in CCl₄-induced acute liver injury of mice. Free Rad. Biol Med 2000; 29: 9:870—880.
24. Подымова С.Д. Болезни печени: руководство для врачей. М.: Медицина. 2005; 768.
25. Pattanyak S.P., Priyashree S. Hepatoprotective activity of the leaf extracts from *Dendrophthoe falcate* (L.f.) Ettingsh against carbon tetrachloride-induced toxicity in wistar albino rats. Parmacog Mag 2008; 4: 218—222.
26. Karthikeyan R., Somasundaram S.T., Manivasagam T., Balasubramanian T., Anantharaman P. Hepatoprotective activity of brown alga *Padina boergeresii* against CCl₄-induced oxidative damage in wistar rats. Asian Pacific J. Trop Med 2010; 26: 696—701.
27. Hayashi S., Itoh A., Isoda K., Kondoh M., Kawase M., Yagi K. Fucoidan partly prevents CCl₄-induced liver fibrosis. Eur Pharmacol 2008; 580: 3: 380—384.
28. Hayashi S., Itoh K., Isoda M., Kondoh M. Fucoidan partly prevents CCl₄-induced liver fibrosis. Int J Biol Macromolec 2009; 44: 170—174.
29. Bupesh G., Amutha C., Vasanth S., Manoharan N., Raja R.S., Krishnamoorthy R., Subramanian P. Hepatoprotective efficacy of *Hypnea muciformis* ethanolic extract on CCl₄-induced toxicity in rats. Braz ArchBiolTechnol 2012; 55: 6: 857—863.
30. Соколовская А.Н. Влияние лохейна на метаболизм печени при острой интоксикации, вызванной парацетамолом и D-галактозамином. Бюлл эксп биол мед 2006; 3: 48—52.
31. Radhavendran H.R.B., Sathivel A., Devaki T. Hepatoprotective nature of seaweed alcoholic extract on acetaminophen-induced hepatic oxidative stress. J Health Science 2004; 50: 1: 42—46.
32. Ross V., Joven A., Donnie R.J., Morales M., Padiernos K., Pangilinan K., Charm P., Princesa J. Hepatoprotective effects of aqueous sulfated polysaccharide extract from *Sargassum siliquosum* J.G. Agardh on paracetamol-induced oxidative liver toxicity and antioxidant properties. Int J Pharmaceutic Frontier Res 2012; 2: 1: 15—27.
33. Wijesekara I., Pangestuti R., Se-Kwon K. Biological activities and potential health benefits of sulfated polysaccharides derived from marine algae. Carbohydr Polym 2010; 84: 14—21.
34. Li B., Lu F., Wei X., Zhao R. Fucoidan: structure and bioactivity. Molecules 2008; 13: 1671—1695.
35. Hong S.W., Lee H.S., Jung K.H. Protective effect of fucoidan against acetaminophen-induced liver injury. Arch Pharm Res 2012; 35: 6: 1099—10105.
36. El-Naggar A.E., Hussein H.S. Protective and therapeutic effects of fucoidan, brown algae extract, against diclofenac sodium hepatonephro toxicity in rat. Egypt J Comp Path Clin Path 2010; 23: 1: 154—173.
37. Galati G., Tafazoli S., Sabzevari O., Chan T., O'Brien P.J. Idiosyncratic NSAID drug-induced oxidative stress. Chem Biol Interac 2002; 142: 25—41.
38. O'Connor N., Dargan P.I., Jones A.L. Hepatocellular damage from non-steroidal antiinflammatory drugs. J Med 2003; 96: 787—791.
39. Boelsterli U. Diclofenac-induced liver injury: a paradigm of idiosyncratic drug toxicity. Toxicol App Pharmacol 2003; 192: 307—322.
40. Nakazato K., Takada H., Iha M., Nagamine T. Attenuation of N-nitrosodiethylamine-induced liver fibrosis by high-molecular-weight fucoidan derived from *Cladosiphon okamuranus*. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 10: 1692—1701.
41. Kawano N., Egashira Y., Sanada H. Effects of various kinds of edible seaweeds in diets on the development of D-galactosamine-induced hepatopathy in rats. Nutr Sci Vitaminol 2007; 53: 4: 315—323.
42. Meena B., Ezhilan R.A., Rajesh R., Hussain A.S., Ganesan B., Anandan R. Antihepatotoxic potential of *Sargassum polycystum* (Phaeophyceae) on antioxidant defense status in D-galactosamine-induced hepatitis in rats. African J Biochem Res 2008; 2: 2: 51—55.
43. Ohta Y., Matsura T., Kitagawa A., Tokunaga K., Yamada K. Xanthine oxidase-derived reactive oxygen species contribute to the development of D-galactosamine-induced liver injury in rats. Free Radic Res 2007; 41: 135—144.
44. Manoharan N., Sampathkumar P., Dheeba B., Sheikabdulla S., Vinothprashanna G., Vinnothkannan R., Kalavathy S., Vijayaananand A., Shanmugasundaram A. Potential hepatoprotective effect of aqueous extract of *Gracillaria corticata* in AFB₁ induced hepatotoxicity in Wistar rats. J Biol Sci 2008; 8: 1352—1355.
45. Balamurugan B., Muthusamy P. Observation of the hepatoprotective and antioxidant activities of *Trianthema decandra* roots on carbon tetrachloride-treated rats. J Pharmacol 2008; 3: 83—89.
46. Saito A., Yoneda M., Yokohama S., Okada M., Haneda M., Nakamura K. Fucoidan prevents concanavalin A-induced liver injury through induction of endogenous IL-10 in mice. Hepatol Res 2006; 35: 3: 190—198.
47. Tiegs G., Hentschei J., Wendel A. T-cell-dependent experimental liver injury in mice inducible by concanavalin. Clin Invest 1992; 90: 196—203.
48. Lasarte J.J., Sarobe P., Boya P. A recombinant adenovirus encoding hepatitis C virus core and E1 proteins protects mice against cytokine-induced liver damage. Hepatology 2003; 37: 2: 461—470.
49. Информационный бюллетень ВОЗ. 2013; 17.
50. Gao X., Cui Q., Shi X., Su J., Peng Z., Chen X., Lei N., Ding K., Wang L., Yu R. Prevalence and trend of hepatitis C virus infection among blood donors in chinese mainland: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis 2011; 11: 88—95.
51. Brok J., Gluud L.L. Meta-analysis: ribavirin plus interferon vs. interferon monotherapy for chronic hepatitis C - an updated cchran review. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32: 840—850.
52. Макаренкова И.Д., Дерябин П.Г., Львов Д.К., Беседнова Н.Н. Противовирусная активность сульфатированного полисахарида из бурой водоросли *L.japonica* в отношении инфекции культур клеток, вызванной вирусом гриппа А птиц (H5N1). Вopr вирусол 2010; 1: 41—43.
53. Hidari K.J.P., Takahashi N., Arihara M. Structure and anti-dengue activity of sulfated polysaccharide from a marine alga. Biochem Biophys Res Commun 2008; 376: 91—98.
54. Rabanal M., Ponce N.M.A., Navarro D.A., Gomez R.M., Stortz C.A. The system of fucoidans from the brown seaweed *Dictyota dichoma*: chemical analysis and antiviral activity. Carbohydr Polymers 2014; 101: 804—811.
55. Venkateswaran P.S., Millman I., Blumberg B.S. Interaction of fucoidan from *Pelvetia fastigiata* with surface antigens of hepatitis B and woodchuck hepatitis viruses. Planta Med 1989; 55: 3: 265—270.
56. Mori N., Nakasone K., Tomimori K., Ishikawa C. Beneficial effects of fucoidan in patients with chronic hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol 2012; 18: 18: 2225—2230.
57. Chen K.J., Tseng C.K., Chang F.R., Yang J.L., Yeh C.C., Chen W.C., Wu S.F., Chang H.W., Lee J.C. Aqueous extract of the edible *Gracillaria tenuistipitata* inhibits hepatitis C viral replication via cyclooxygenase-2 suppression and reduces virus-induced inflammation. PLoS One 2013; 28: 145—158.
58. Нагоев Б.С., Понезева Ж.Б. Некоторые аспекты иммунопатологии при хронических гепатитах. Эпидемиология и инфекционные болезни 2009; 6: 45—49.
59. Плахтуй Л.Я., Нагоев Б.С., Отараева Б.И., Тадеева А.К., Уховец А.Ч. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных хроническим вирусным гепатитом С. Успехи современнестествознания 2010; 9: 141—143.
60. Choi J., Ou J.H. Mechanisms of liver injury. Oxidative stress in the pathogenesis of hepatitis C virus. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2006; 290: 5: 847—851.