

Сокращённая публикация

Благоприятное воздействие фукоидана на пациентов с хронической вирусной инфекцией гепатита С

Naoki Mori, Kazunori Nakasone, Koh Tomimori, Chie Ishikawa

Наоки Мори, Ко Томимори, Чие Исикава, отделение микробиологии и онкологии Высшей медицинской школы Университета Рюкю, Нишихара, Окинава 903-0215, Япония.

Кадзунори Накасоне, Медицинская клиника Накасонекадзу, Наха, Окинава 902-0062, Япония.

Ко Томимори, отделение психиатрии городской больницы Наха, Наха, Окинава 902-8511, Япония.

Чие Исикава, Трансдисциплинарная исследовательская организация по Субтропики и острововедение, Университет Рюкю, Нисихара, Окинава 903-0213, Япония.

Вклад авторов: Мори Н. был соавтором исследования и написал рукопись; Накасоне К. был соавтором исследования и провел клиническое испытание; Томимори К. провел анализ ингибирования репликации; Исикава С. был соавтором исследования.

Корреспонденция по адресу: Наоки Мори, доктор медицинских наук, отделение микробиологии и онкологии Высшей медицинской школы Университета Рюкю, 207 Уэхара, Нисихара, Окинава 903-0215, Япония. naokimori50@gmail.com

Телефон: +81-98-8951130 Факс: +81-98-8951410

Получено: 8 июля 2011 г.

Исправлено: 7 декабря 2011 г.

Принято: 10 марта 2012 г.

Опубликовано онлайн: 14 мая 2012 г.

Конспект

ЦЕЛЬ: Оценить влияние фукоидана, сложного сульфатированного полисахаридного экстракта из морских водорослей, на содержание Рибонуклейновой кислоты (RNA) *вируса гепатита С (HCV)* как *in vitro*, так и *in vivo*.

МЕТОДЫ: Реплики клеток HCV-1b, культивировали в присутствии фукоидана, полученного из бурой водоросли "Мозуку" (*Cladosiphon okamuranus Tokid*), культивируемой на Окинаве, Япония, и количественно определяли уровень репликации HCV. В открытом неконтролируемом исследовании 15 пациентов с хроническим гепатитом С, циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой, связанными с HCV, получали лечение фукоиданом (0,83 г/сут) в течение 12 месяцев. Клинические симптомы, биохимические анализы и уровни RNA HCV оценивались до, во время и после лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Фукоидан, в зависимости от дозы, сдерживал выработку реплик клеток HCV. Через 8-10 месяцев лечения фукоиданом уровни RNA HCV были значительно ниже по сравнению с исходным уровнем. Такое лечение также приводило к снижению уровня аланинаминотрансферазы в сыворотке крови и последний коррелировал с уровнем RNA HCV. Однако улучшенные лабораторные тесты не привели к значительному клиническому улучшению. Серьёзных побочных эффектов Фукоидан не оказывал.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Наши результаты свидетельствуют о том, что фукоидан безопасен и полезен при лечении пациентов с хроническими заболеваниями печени, связанными с HCV. Для подтверждения настоящих результатов необходимы дальнейшие подтверждённые клинические испытания.

Ключевые слова: Фукоидан; Вирус гепатита С; Репликон

СОКРАЩЕНИЯ:

LC: ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ;

CHC: ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С;

HCC: ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА;

IFN: ИНТЕРФЕРОН;

RNA: RIBONUCLEIC ACID = РИБОНУКЛЕЙНОВАЯ КИСЛОТА

LUC: ЛЮЦИФЕРАЗА

HCV: HEPATITIS C VIRUS = ВИРУС ГЕПАТИТА С;

ALT: SERUM ALANINE AMINOTRANSFERASE СЫВОРОТОЧНАЯ АЛАНИНАМИНОТРАНСФЕРАЗА

Рецензенты: Артуро Пандуро, доктор медицинских наук, заведующий отделением молекулярной биологии в медицине, Гражданский госпиталь Гвадалахары, Фрай Антонио Алькальд/ Университет Гвадалахары, Больница № 278 S.H., Гвадалахара, Халиско 44280, Мексика; Руну Чакраварти, доктор медицинских наук, вирусологическое отделение ICMR в Калькутте, GB4, ID и BG Больница Кампус, Калькутта 700010, Индия

Мори Н., Накасоне К., Томимори К., Исигава С. Благотворное воздействие фукоидана на пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С.

World J Gastroenterol 2012; 18(18): 2225-2230 Доступно по адресу: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v18/i18/2225.htm> DOI:<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i18.2225>

ВСТУПЛЕНИЕ

Инфекция, вызванная Вирусом Гепатита С (HCV), часто переходит в хронический гепатит из-за слабого обезвреживания вируса, что приводит к циррозу печени и последующему развитию гепатоцеллюлярной карциномы [1,2]. По оценкам, глобальное число людей инфицированных HCV, составляет 170 миллионов и ежегодно диагностируется более 3,5 миллионов новых больных [3]. В настоящее время нет в наличии вакцины для профилактики HCV -инфекции из-за крайней вариативности последовательностей в геноме HCV. Первая стадия лечения хронического гепатита С включает комбинацию пегилированного α -интерферона (IFN) и рибавирина - противовирусного препарата широкого спектра действия [4,5]. Хотя и сообщалось о частоте удаления HCV с помощью этой комбинированной терапии в размере 75%-90% для генотипов II и III и 45%-52% для генотипов I и IV [6], эти показатели все ещё далеки от идеала.

Из-за высокого уровня невосприимчивости среди инфицированных генотипом I, преобладающим штаммом в Японии, и поскольку противовирусное лечение вызывает частые, неприятные, а иногда и серьезные побочные эффекты [7], желательно внедрение нового метода лечения без серьезных побочных эффектов [8].

Учитывая длительный период (20-30 лет), необходимый для развития ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ (LC) и ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ (HCC) у лиц инфицированных вирусом HCV, на прогрессирование заболевания могут влиять состояние питания и рацион питания. Хотя травяные пищевые добавки, включая силимарин (экстракт расторопши), и используются часто пациентами с хроническими заболеваниями печени [9,10], имеющиеся научные свидетельства полезного воздействия этих добавок ограничены [11]. Однако сообщается, что введение EH0202, смеси из четырех растительных экстрактов, индуцирует активность IFN и снижает уровень RNA HCV у пациентов с высокими титрами вируса [12]. Кроме того, в недавнем исследовании сообщалось о гепатопротекторном эффекте экстракта коры березы у пациентов с Гепатоцеллюлярной Карциномой (CHC) [13].

Фукоидан - это сульфатированный полисахарид, экстрагируемый из морских бурых водорослей, которые обладают различной биологической активностью, включая противовоспалительные свойства [14,15].

Сообщается также, что сульфатированные полисахариды, включая фукоидан, сдерживают репликацию таких вирусов, как вирус простого герпеса, вирус Синдбиса, вирус иммунодефицита человека, вирус парагриппа типа II и вирус денге [16-18].

Недавно мы также сообщили, что пероральный прием фукоидана в течение 12 месяцев привел к снижению на 42,4% провирусной нагрузки вируса Т-клеточного лейкоза человека типа I у пациентов с вирусом Т-клеточного типа I и связанным неврологическим заболеванием[19]

Поскольку фукоидан не проявляет токсичности или раздражения у людей, он может быть полезен также в качестве средства против HCV (вирус гепатита С).

Насколько нам известно, данных о действии фукоидана против HCV нет. В настоящем исследовании мы изучили анти-HCV активность фукоидана, выделенного из морской водоросли *Cladosiphon okamuranus Tokida* (*C.okamuranus Tokida*), культивируемой на Окинаве, Япония. Наше пилотное исследование является первым клиническим испытанием, в котором изучалось действие фукоидана у пациентов с хроническими заболеваниями печени в связи с HCV (вирусом гепатита С).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Получение фукоидана из морских водорослей

Несоленую бурую морскую водоросль *C. okamuranus Tokida*, культивируемую на Окинаве, Япония, суспензировали в воде, к раствору добавляли 0,57% (по массе) лимонной кислоты, а затем нагревали при 90 °C в течение 40 минут. Суспензию нейтрализовали NaOH и охладили до 40 °C. Далее центрифугировали при 3500 g с помощью декантационного центробежного сепаратора. Надосадочную жидкость собирали, фильтровали с помощью фильтра Cohlo и концентрировали ультрафильтрацией (отсечение молекулярной массы 6000). Экстракты высушивали с помощью распылительной сушилки. Экстракты состояли из углеводов (72%), уроновых кислот (24%) и сульфата (8%). Общее количество углеводов определяли методом фенол-H₂SO₄ с использованием фукозы в качестве стандарта.

Уроновые кислоты определяли методом карбазол-H₂SO₄ с использованием D-глюкуроновой кислоты в качестве стандарта. Содержание сульфатов измеряли методом ионной хроматографии. Основными углеводами была фукоза. Содержание фукоидана, определенное методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, составило 83%, а молекулярная масса 21-кДа. Фукоидан растворяли в фосфатном физиологическом растворе в концентрации 30 мг/мл.

Анализ подавления клеток-реplik вируса HCV фукоиданом

Фукоидан добавляли в Dulbecco модифицированную среду Eagle (Дульбекко — американский вирусолог), дополненную 10% фетальной бычьей сывороткой клеток субгеномного репликаона HCV FLR3-1 (генотип I b, Con-1;)[20] в конечной концентрации 62,5, 125, 250, 500, 1000, 2000 и 3000 мкг/мл. Клетки FLR3-1 были взяты из клеток гепатомы человека HuH-7[21] путем устойчивой трансфекции субгеномно выбираемой RNA, в которой кодирующие структурные белки Dulbecco были заменены геном люциферазы светлячка, являющимся входом во внутреннюю рибосому вируса энцефаломиокардита, и геном неомидин фосфотрансферазы[22]. После 72-часовой инкубации клетки промывали в физиологическом растворе с фосфатным буфером и лизировали в лизисном буфере (Promega, Madison, WI). Лизаты анализировали на активность люциферазы с помощью системы анализа люциферазы (Promega), используя инструкции, предоставленные производителем. С помощью этого субгенома вируса HCV, эффективность проявления субгеномного вируса HCV могла быть определена путём измерения активности люциферазы в клетках-репликах.

Измерение жизнеспособности клеток

Жизнеспособность клеток измеряли с использованием реагента для размножения клеток WST-8 (Wako Pure Chemicals, Осака, Япония). Этот метод основан на расщеплении WST-8 митохондриальной дегидрогеназой в формазановый краситель для оценки уровня жизнеспособности клеток. Вкратце, клетки FLR3-1 инкубировали в 96-луночной тарелке для микрокультур. После 24-часовой инкубации в клеткам добавляли фукоидан в различных концентрациях. После 72-часового культивирования в

течение последних 4 ч инкубации добавляли WST-8 (5 мкл) и измеряли поглощение при 450 нм с помощью автоматического микро считывателя. Раствор WST-8 был добавлен только в лунки с питательной средой для коррекции фона.

Пациенты

В таблице 1 приведены характеристики пациентов. В исследование были включены 15 пациентов с хроническими заболеваниями печени (7 мужчин и 8 женщин; возраст $66,1 \pm 11,1$ лет; среднее значение $\pm$ SD, диапазон 42-86), которые посетили медицинскую клинику Накасоннекадзу. Это исследование было проведено как добровольное. Все пациенты были инфицированы генотипом вируса гепатита C 1b (HCV 1b) с вирусной нагрузкой в сыворотке крови превышающей 105 копий/мл.

У девяти пациентов был диагностирован хронический гепатит C (CHC - Chronic Hepatitis C), у 4 – вирус гепатита C в связи с циррозом печени (LC - Liver Cirrhosis), и у 2 - вирус гепатита C в связи с циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой (HCC - Hepatocellular Carcinoma).

Таблица 1. Сведения о пациентах

Пациент No.	Возраст (лет)	Пол	Диагноз	Предыдущая терапия IFN	Другие лекарства
1	73	F	LC	Не допущен	Глицирризин
2	78	F	LC	Не допущен	Глицирризин
3	49	M	LC	Не допущен	Глицирризин
4	72	M	LC + HCC	Не допущен	Глицирризин
5	66	M	LC + HCC	Не допущен	Глицирризин
6	70	M	LC	Не допущен	Нет
7	70	F	CHC	Не допущен	Глицирризин
8	86	F	CHC	Не допущен	Глицирризин
9	55	M	CHC	Не переносит	Нет
10	69	M	CHC	Не реагирует	Глицирризин
11	71	M	CHC	Не реагирует	Глицирризин
12	68	F	CHC	Не реагирует	Глицирризин
13	61	F	CHC	Не реагирует	Глицирризин
14	62	F	CHC	Не реагирует	Нет
15	42	F	CHC	Не реагирует	Нет

M: Male; F: Female; LC: Liver cirrhosis; CHC: Chronic hepatitis C; HCC: Hepatocellular carcinoma; IFN: Interferon.

M: муж.; F: жен.; LC: цирроз печени; CHC: Хронический гепатит C; HCC: Гепатоцеллюлярная карцинома; IFN:Интерферон.

Восемь пациентов не имели права на лечение интерфероном по причине цирроза печени, осложнений (депрессии) или преклонного возраста.

Семь пациентов в прошлом получали терапию интерфероном. Шесть пациентов не реагировали на интерферон, а один прекратил терапию из-за побочного эффекта (депрессии). Все пациенты оценили переносимость препарата как отличную.

Во время лечения фукоиданом 11 пациентов получали препарат глицирризин.

Фукоидан (предоставлен компанией Kane hide Bio Co., Окинава, Япония) принимали в форме капсул, содержащих 166 мг сухого экстракта водоросли *S. okamura nus Tokida* на капсулу, по пять капсул в день, в течение 12 месяцев. Предварительное согласие было получено от всех пациентов, включенных в исследование, после тщательного объяснения целей, рисков и преимуществ этой терапии.

Параметры тестирования

Показатели на выходе включали уровень аланинаминотрансферазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (ACT), количественные уровни HCV RNA, субъективные симптомы, связанные с CHC, LC, HCC (такие как усталость, дискомфорт в животе, депрессия и диспепсия), отсутствие побочных эффектов. Данные по всем клиническим параметрам документировались при каждом посещении. Уровни HCV RNA определяли с помощью мониторингового теста AMPLICOR GT HCV (Roche Diagnostics, Базель, Швейцария),

который имеет нижний предел количественного определения 0,5 кМЕ/мл при линейном диапазоне до 850 кМЕ/мл.

Статистический анализ

Данные выражены в виде среднего значения $\pm$ SD. Результаты биохимических тестов и уровни HCV RNA сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента. Значение $P < 0,05$ считалось значительным.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Фукоидан подавляет репликацию вируса гепатита С

Чтобы оценить влияние фукоидана на внутриклеточную репликацию генома HCV, клетки субгеномного репликона HCV FLR3-1 культивировали в среде с различной концентрацией фукоидана.

Активность люциферазы в клетках FLR3-1 показала зависящее от концентрации фукоидана подавление репликации репликона HCV фукоиданом. Анализ WST-8 показал, что фукоидан оказывает незначительное влияние на жизнеспособность клеток (рис. 1). Эти результаты свидетельствуют о том, что фукоидан ингибирует репликацию HCV, но не оказывает цитотоксического действия.

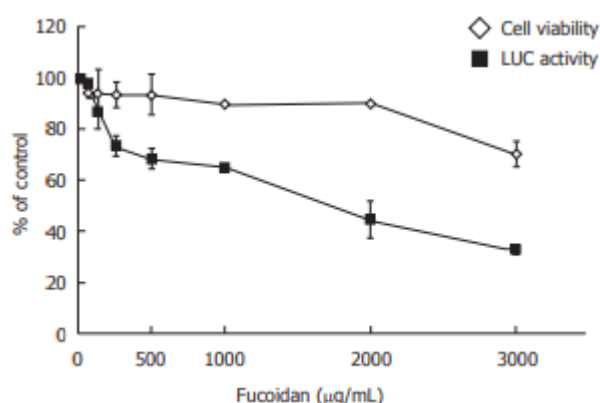


Рисунок 1. Действие фукоидана против вируса гепатита С в клетках-репликонах вируса гепатита С.

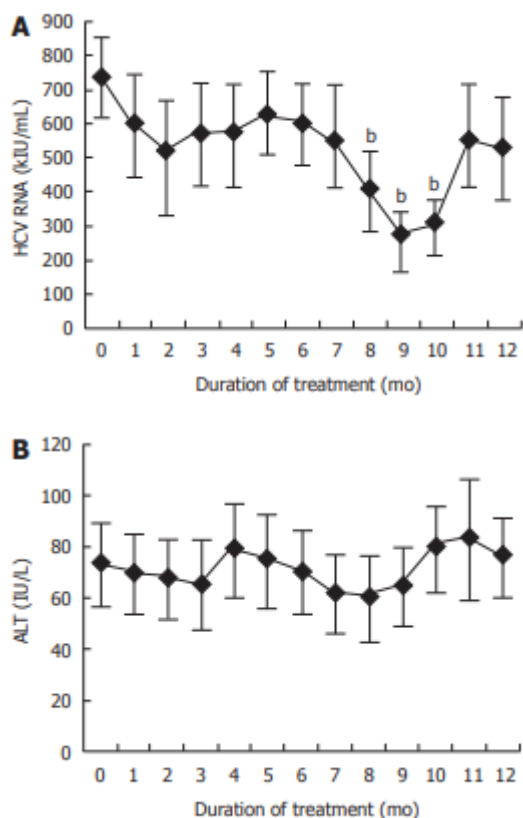
Активность люциферазы (LUC) (маркер уровня репликации) и жизнеспособность клеток FLR3-1, которые проявляют репликон вируса гепатита С, измеряли в присутствии различных концентраций фукоидана. Анализы LUC и WST-8 были выполнены в трех экземплярах. Данные являются средними $\pm$ SD.

Влияние терапии фукоиданом на уровни РНК HCV и аланинаминотрансферазы

Изменения уровня РНК ВГС и АЛТ в сыворотке крови у пациентов, получавших фукоидан, показаны на рисунке 2. Среднее содержание РНК HCV у 15 пациентов составило 736 ± 118 кМЕ/мл (диапазон 100-850 ме/мл) до начала терапии фукоиданом. Как показано на рисунке 2А, фукоидан имел тенденцию снижать средний уровень РНК HCV со временем относительно исходного уровня, причем значительное снижение было зарегистрировано через 8-10 месяцев лечения. Однако уровень РНК HCV увеличился через 11 и 12 месяцев. Биохимические тесты показали, что средний уровень АЛТ в сыворотке крови, но не АСТ, коррелировал со средним уровнем РНК HCV, хотя снижение уровня АЛТ не было значительным по сравнению с исходным уровнем (рис. 2В). В то время как вышеуказанные изменения не были связаны с улучшением клинических симптомов у каждого пациента, ни у одного из пациентов не наблюдалось прогрессирования LC или нежелательных явлений

ОБСУЖДЕНИЕ

По оценкам, 170 миллионов человек по всему миру инфицированы HCV [3], и около 2 миллионов (1%) из них проживают в Японии [23]. Из всех случаев НСС (Гепатоцеллюлярная карцинома) в Японии около 80% вызваны инфекцией. Увеличение числа пациентов с ГЦК способствует увеличению общего числа смертей в Японии от ГЦК. Ожидается, что эта тенденция сохранится до 2015 года [23]. Общие стратегии, применяемые при лечении ХГС, включают устранение ВГС и подавление гепатита.



*Duration of treatment (mo) = Длительность лечения в месяцах

Рисунок 2. Влияние лечения фукоиданом на уровни РИБОНУКЛЕЙНОВОЙ КИСЛОТЫ (RNA) вируса гепатита С и аланинаминотрансферазы у пациентов с заболеваниями печени.

А: Уровень RNA вируса гепатита С (HCV);

Б: Уровень аланинаминотрансферазы (ALT) в сыворотке крови. Значения являются средними $\pm$ SD. ^b $P < 0,01$ по сравнению со значением до лечения.

Сообщается, что сульфатированные полисахариды, включая фукоидан, сдерживают рост различных оболочных вирусов [16-18]. Считается, что фукоидан замедляет поглощение вируса поверхностью клетки, связывая вирус с поверхностью клетки, и предотвращает клеточную инфекцию [18]. Кроме того, фукоидан непосредственно взаимодействует с гликопротеином оболочки вируса денге типа II [17]. В настоящем исследовании мы продемонстрировали новый механизм действия фукоидана. Используя систему HCV replicon, мы продемонстрировали здесь, что фукоидан сдерживает внутриклеточное размножение генома HCV «in vitro».

Насколько нам известно, это первое клиническое исследование, посвященное изучению воздействия фукоидана на пациентов с заболеваниями печени. Основанием для проведения этого исследования послужили экспериментальные данные, показывающие эффективность фукоидана в клеточных культурах. Пациенты с хронической HCV-инфекцией, которые ранее не реагировали, не переносили лечение интерфероном, в течение 12 месяцев получали фукоидан в дозе 830 мг/сут для изучения влияния этого лечения на уровень РНК HCV. В случае 6 (исходный уровень РНК ВГС 380 кМЕ/мл) лечение фукоиданом успешно уничтожило ВГС через 9 месяцев, хотя уровень РНК ВГС составлял 5 кМЕ/мл через 10 месяцев. Таким образом, фукоидан был эффективен в снижении уровня РНК HCV в данном исследовании, хотя его эффект был временным. Наблюдалось значительное снижение уровня РНК HCV на 8, 9 и 10-м месяцах после начала приема фукоидана ($P < 0,01$). Однако позже, на 12-м месяце, этот уровень повысился и стал эквивалентен базовому.

Мы также измерили уровни IFNa в сыворотке крови, чтобы определить косвенное влияние фукоидана на IFNs, особенно на то, повышает ли он противовирусную активность IFNs. Однако IFNa не удалось обнаружить в сыворотке крови пациентов, получавших фукоидан. Кроме того, фукоидан не

усиливал экспрессию IFNs в клетках-репликонах FLR3-1 (данные не показаны). Сообщалось, что защитный эффект фукоидана основан на прямом ингибировании репликации вируса и стимуляции как врожденных, так и адаптивных функций иммунной защиты [24]. В настоящее время мы исследуем влияние фукоидана на иммунную систему хозяина, включая цитотоксическую активность естественных клеток-киллеров.

Наше исследование имеет определенные ограничения. Во-первых, в исследовании участвовало лишь небольшое число пациентов, включая 6 пациентов, которые, как было известно, не реагировали на терапию IFN. Во-вторых, у всех пациентов был генотип вируса гепатита с I в, а у 6 был цирроз печени. Таким образом, по крайней мере, некоторые пациенты в этой когорте могут быть классифицированы как, вероятно, не реагирующие на терапию IFN[25,26]. Таким образом, критерии отбора, использованные в настоящем исследовании, возможно, способствовали слабому ответу на фукоидан.

Аномально высокие уровни АЛТ имели тенденцию к временному снижению во время лечения фукоиданом, что позволяет предположить корреляцию между вирусной нагрузкой и показателями печеночной дисфункции. Таким образом, фукоидан может быть эффективен при лечении хронических заболеваний печени, связанных с ВГС, хотя в настоящем исследовании не наблюдалось долгосрочного клинического улучшения. Важно отметить, что у всех пациентов не наблюдалось никаких побочных эффектов, аналогичных результатам, о которых сообщалось в предыдущем исследовании фукоидана [19], предполагающем, что ежедневное пероральное применение фукоидана в течение 12 месяцев безопасно и переносимо.

Нет никаких сомнений в том, что пациенты, которые не поддаются традиционному лечению, часто обращаются за альтернативными методами лечения. В заключение, наше исследование продемонстрировало, что фукоидан из *S. okamuranus* Tokida оказывает подавляющий репликацию HCV эффект в клеточной системе репликонов. Кроме того, наше относительно небольшое неконтролируемое пилотное исследование показало, что фукоидан оказывает временное, но благотворное воздействие на уровни РНК ВГС у пациентов, инфицированных ВГС. Предварительные результаты свидетельствуют о том, что фукоидан может быть полезной добавкой к здоровому питанию с противовирусной активностью для использования при лечении хронических заболеваний печени. Чтобы подавлять вирусный титр как можно сильнее и как можно дольше, нам необходимо определить эффективную суточную дозу. Дальнейшие исследования механизма ингибирования ВГС, вызванного фукоиданом, могут обеспечить альтернативные стратегии для разработки новых препаратов против ВГС.

БЛАГОДАРНОСТИ

Мы благодарим доктора Мичинори Кохару за предоставление клеток-репликонов вируса HCV и техническую помощь. Мы благодарны компании Kanehide Bio Co., Ltd. за предоставление фукоидана.

Комментарии

Справка

Вирус гепатита С (HCV) является основной причиной хронических заболеваний печени, включая хронический гепатит, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному.

Стандартное лечение хронического гепатита С предполагает введение пегилированного α -интерферона в комбинации с нуклеотидным аналогом рибавирина. Однако этот режим имеет ограниченный процент успеха при генотипах I и IV и неблагоприятные побочные эффекты. Таким образом, важно найти более эффективные и безопасные средства для улучшения клинического лечения носителей HCV.

Фукоидан, сульфатированный полисахарид, обладает значительной биологической активностью, такой как противовирусное и противовоспалительное действие. Тем не менее, исследований эффективности фукоидана против HCV -инфекции не проводилось.

Границы исследований

Натуральные продукты использовались для лечения различных заболеваний в качестве альтернативы обычным химическим средствам. К настоящему времени несколько натуральных продуктов были протестированы на предмет их противовирусного действия против различных вирусных инфекций. Скрининг природных сильнодействующих замедлителей HCV также стал горячей точкой исследований.

Инновации и достижения

Предыдущие исследования показали эффективность натуральных продуктов против тиражирования ВИРУСА ГЕПАТИТА С (HCV) в созданной клеточной системе ВИРУСА ГЕПАТИТА С. Однако было проведено мало клинических исследований, в которых оценивалась безопасность и эффективность этих натуральных продуктов. В настоящем исследовании авторы исследовали анти- HCV активность фукоидана, полученного из *Cladosiphon okamuranus Tokida*, культивируемого на Окинаве, Япония, как *in vitro*, так и *in vivo*. Это пилотное исследование является первым клиническим испытанием, в котором изучалось действие фукоидана у пациентов с хроническими заболеваниями печени, связанными с вирусом HCV.

Применение

Фукоидан сдерживал дублирование HCV RNA в анализах HCV. Экспериментальные данные об эффективности фукоидана в культуре клеток послужили основанием для проведения клинического исследования. Пероральное введение фукоидана приводило к временному снижению вирусной нагрузки генотипа Ib у пациентов с хронической HCV -инфекцией, которые не подходили для терапии интерфероном, не реагировали на интерферон или не переносили его. Фукоидан хорошо переносится, и ни у одного из пациентов не наблюдалось серьезных побочных эффектов. Фукоидан проявляет противовирусные свойства в отношении HCV как *in vitro*, так и *in vivo*, и ожидается, что он станет новой стратегией при заражении вирусом HCV. Для подтверждения существующих результатов потребуются дальнейшие контрольные клинические испытания.

Терминология

Фукоидан - сложный сульфатированный полисахарид, содержащийся в клеточных стенках нескольких съедобных бурых водорослей, включая *Fucus vesiculosus*. Система воспроизводства у вируса гепатита С (HCV) реплицирует модифицированный геном HCV, содержащий ген люциферазы, до высоких уровней в раковых клетках печени человека. Эффективность проявления субгеномного вируса HCV оценивали путем измерения активности люциферазы в клетках-репликациях. Эта система предоставляет мощный инструмент для изучения репликации вируса и отбора препаратов против вируса HCV .

Экспертная оценка

В статье изучалось влияние фукоидана, сложного сульфатированного полисахарида, экстрагированного из морских водорослей, на содержание РИБОНУКЛЕЙНОВОЙ КИСЛОТЫ (RNA) в вирусе HCV *in vitro* и *in vivo*. Исследование имеет важное значение из-за высокого процента

неудовлетворённых пациентов с генотипом вируса HCV I , который является преобладающим штаммом в Японии. Более того, противовирусное лечение вызывает частые, неприятные, а иногда и серьезные побочные эффекты, поэтому желателен поиск нового метода лечения без серьезных побочных эффектов.

ССЫЛКИ

- 1 Альтер М.Дж. Эпидемиология инфекции, вызванной вирусом гепатита С. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2436-2441
- 2 Лаванчи Д. Эволюционирующая эпидемиология вируса гепатита С. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 107-115
- 3 Гао Х, Цуй Кью, Ши Х, Су Дж, Пэн Зи, Чен Х, Лей Н, Дин К, Ван Л, Ю Р, Ван Н. Распространенность и тенденции заражения вирусом гепатита С среди доноров крови на материковой части Китая: систематический обзор и мета-анализ- анализ. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 88
- 4 Фрид М.В., Шиффман Мл., Редди К.Р., Смит С., Маринос Г., Гонсалес ФЛ. младший, Хойссингер Д., Диаго М., Карози Г., Дюмо Д., Кракси А, Лин А, Хоффман Дж., Ю Дж. Пегинтерферон альфа-2а плюс рибавирин при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982
- 5 Brok J, Gluud LL, Gluud C. Мета-анализ: рибавирин плюс интерферон против монотерапии интерфероном при хроническом гепатите С - обновленный Кокрановский обзор. *Фармакология пищевых продуктов* 2010; 32: 840-850
- 6 Дойч М., Хаджияннис С.Я. Старые и новые методы лечения хронического гепатита С: обновление. *Ж Вирусный гепатит* 2008; 15: 2-11
- 7 Корнберг М., Ведемейер Х., Маннс М. П. Лечение хронического гепатита С пегилированным интерфероном и рибавирином. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4: 23-30
- 8 Вермерен Дж., Сарразин С. Новые методы лечения гепатита С находятся в стадии клинической разработки. *Европейский суд по правам человека*, 2011; 16: 303-314
- 9 Сиддики У., Вайншель Э., Бини Э. Дж. Распространенность и предикторы применения фитопрепаратов у ветеранов с хроническим гепатитом С. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 605-610
- 10 Поляк С.Дж., Моришима С., Ломанн В., Пал С., Ли ДИ, Лю Ю., Граф Т.Н., Оберлис Н.Х. Идентификация гепатопротекторных флавонолигнанов из силимарина. *Proc Natl Acad Sci США* 2010; 107: 5995-5999
- 11 Сеефф Л.Б., Курто Т.М., Сабо Г., Эверсон Г.Т., Бонковский Г.Л., Динстаг Дж.Л., Шиффман Мл., Линдси К.Л., Лок А.С., Ди Бишелье А.М., Ли В.М., Гани М.Г. Использование растительных продуктов лицами, проходящими долгосрочное противовирусное лечение гепатита С против цирроза печени (HALT-C). Судебный процесс. *Гепатология* 2008; 47: 605-612
- 12 Кадзи К, Йошида С, Нагата Н, Ямашита Т, Мизукоши Е, Хонда М, Кодзима У, Канеко С. Открытое исследование применения EHO202, добавки к здоровому питанию, пациентам с хроническим гепатитом С. *J Gastroenterol* 2004; 39: 873-878
- 13 Шиков А.Н., Джачук Г.И., Сергеев Д.В., Пожарицкая О.Н., Есауленко Е.В., Косман В.М., Макаров В.Г. Экстракт березовой коры в качестве терапии хронического гепатита С - пилотное исследование. *Фитомедицина* 2011; 18: 807-810
- 14 Берто О., Маллой Б. Сульфатированные фураны, новые перспективы: структуры, функции и биологические свойства сульфатированных фуранов и обзор ферментов, активных в отношении этого класса полисахаридов. *Гликобиология* 2003; 13: 29R-40 R15 Пак ХИ, Хан М.Х., Пак Си, Чжин СИ, Ким ГИ, Чхве ИВ, Ким НД, Нам Тиджей, Квон ТК, Чхве ЙХ. Противовоспалительный эффект фукоидана достигается за счет ингибирования активации NF-κB, MAPK и Akt в клетках микроглии BV2, индуцированных липополисахаридами. *Food Chem Toxicol* 2011; 49: 1745-1752

- 16 Baba M, Snoeck R, Pauwels R, de Clercq E. Сульфатированные полисахариды являются мощными и селективными ингибиторами различных оболочечных вирусов, включая вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус везикулярного стоматита и вирус иммунодефицита человека. Противомикробные средства *Chemother* 1988; 32: 1742-1745
- 17 Хидари КИ, Такахаша Н., Арихара М., Нагаока М., Морита К., Сузуки Т. Структура и активность против вируса денге сульфатированного полисахарида из морской водоросли. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 376: 91-95
- 18 Таода Н, Синдзи Е, Нисии К, Нисиока С, Йонезава У, Уэмацу Дж, Хаттори Е, Ямамото Х, Кавано М, Цурудоме М, О'Брайен М, Ямашита Т, Комада Х. Фукоидан ингибирует инфицирование клеток LLCMK2 вирусом парагриппа 2-го типа. *Биомед Res* 2008; 29: 331-334
- 19 Арайя Н., Такахаша К., Сато Т., Накамура Т., Сава С., Хасегава Д., Андо Х., Аратани С., Ягишита Н., Фуджи Р., Ока Х., Нисиока К., Накадзима Т., Мори Н., Ямано Ю. Терапия фукоиданом снижает провирусную нагрузку у пациентов с неврологическим заболеванием, ассоциированным с Т-лимфотропным вирусом человека 1-го типа. *Антивирус* 2011; 16: 89-98
- 20 Сакамото Х, Окамото К, Аоки М, Като Х, Кацуме А, Охта А, Цукуда Т, Симма Н, Аоки У, Арисава М, Кохара М, Судох М. Биосинтез сфинголипидов хозяина как мишень для терапии вируса гепатита С. *Nat Chem Biol* 2005; 1: 333-337
- 21 Накабаяши Х, Такета К, Мияно К, Ямане Т, Сато Дж. Выращивание линий клеток гепатомы человека с дифференцированными функциями в химически определенной среде. *Борьба с раком* 1982; 42: 3858-3863
- 22 Накагава С, Умехара Т, Мацуда С, Куге С, Судох М, Кохара М. Ингибиторы Hsp90 подавляют репликацию HCV в клетках реплика и гуманизированной печени мышей. *Biochem Biophys WJG | www.wjgnet.com* 2229 14 мая 2012 г. | Том 18 | Выпуск 18 | *Res Commun* 2007; 35 3: 882-888
- 23 Йошизава Х. Гепатоцеллюлярная карцинома, связанная с инфицированием вирусом гепатита С в Японии: прогноз на другие страны в обозримом будущем. *Онкология* 2002; 62 Дополнение 1: 8-17
- 24 Хаяси К., Накано Т., Хашимото М., Канеки К., Хаяси Т. Защитные эффекты фукоидана из бурой водоросли *Undaria pinnatifida* против инфекции, вызванной вирусом простого герпеса. *Int Immunopharmacol* 2008; 8: 109-116
- 25 Мартино-Пеньюс М, Марселлен П, Путо М, Кастельно С, Бойер Н, Поликвин М, Деготт С, Декомб И, Ле Бретон В, Милотова В, Бенхамус Дж.П., Эрлингер С. Уровни РНК вируса гепатита С в сыворотке крови до лечения и генотип вируса гепатита С являются основными и независимыми прогностическими факторами устойчивого ответа на терапию интерфероном альфа при хроническом гепатите С. *Гепатология* 1995; 22: 1050-1056
- 26 Шевалье С., Ассела Т. Механизмы отсутствия ответа на противовирусное лечение при хроническом гепатите С. *Клиника Гепатол Гастроэнтерол* 2011; 35 Дополнение 1: S31-S41