

Лактоферрин как профилактика распространенных вирусных инфекций

Hiroyuki Wakabayashi*, Hirotsugu Oda, Koji Yamauchi, Fumiaki Abe

История статьи:

Получено 30 июля 2014 года

Получено в измененной форме 4 августа 2014 года

Принято 4 августа 2014 года

Доступно он-лайн: 30 августа 2014 года

Резюме:

Несмотря на то, что лактоферрин обладает многими биологическими функциями, наиболее важным считается его защитное действие клетки-хозяина против возбудителей патогенных микроорганизмов, включая бактерии, грибки и вирусы.

Далее мы приводим обзор изучения защитной роли лактоферрина при распространенных вирусных инфекциях.

Многие исследования показали противовирусную активность лактоферрина *in vitro* против вирусных патогенов, вызывающих распространенные инфекции, такие как простуда, грипп, гастроэнтерит, летняя простуда, и герпес, при которых лактоферрин ингибирует попадание вируса в клетки.

В последнее время увеличивается число исследований, свидетельствующие о защитном эффекте лактоферрина, применяющегося перорально при заболеваниях распространенными вирусными инфекциями.

Например, норовирус является наиболее важным патогеном в организме человека, вызывающим

большинство вспышек гастроэнтерита по всему миру, и может стать целевым кандидатом на лактоферрин. Применение лактоферрина уменьшало заболеваемость норовирусным гастроэнтеритом у детей, и, в предварительном исследовании, аналогичный эффект наблюдался в широком возрастном диапазоне.

Недавнее изучение *in vitro* показало, что лактоферрин ингибирует попадание в клетки мышиноного норовируса, вируса, который тесно связан с норовирусом человека, и вирусную репликацию в клетках путем индукции интерферона противовирусных цитокинов. Введение лактоферрина также усиливает активность НК-клеток и ответы Th1-цитокина, которые защищают от вирусных инфекций.

В завершение, прием лактоферрина может защитить от вирусных инфекций путем ингибирования попадания и репликации вируса в клетках, и улучшения системных иммунных функций.

1. Введение:

Лактоферрин является глобулярным гликопротеином с молекулярной массой около 80 кДа и содержится в различных секреторных жидкостях, таких как молоко, слюна, слёзы, присутствует в нейтрофильных гранулоцитах. [1]

Лактоферрин играет важную защитную роль в организме человека и демонстрирует разнообразие биологической деятельности, включая противомикробную, противовирусную, антиоксидантную, иммуномодулирующую активность, модуляцию клеточного роста и связывание нескольких биологически активных соединений [2e4]

Первый отчет о противовирусном эффекте лактоферрина появился в исследовании, проведенной группой Броксмейера в 1980-х годах. Они показали, что лактоферрин оказывает влияние на мелопоз у мышей, зараженных комплексом вируса Френда [5]

Затем они обнаружили, что внутрибрюшные инъекции лактоферрина улучшили выживаемость мышей, инфицированных комплексом вируса Френда. [6]

В 1990-х годах, вирусами, при которых был показан лактоферрин и где он проявлял свою противовирусную активность, обнаружены цитомегаловирус (ЦМВ), вирус простого герпеса, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус гепатита С, ротавирус, вирус полиомелита, респираторно-синцитиальный вирус человека. [7] Автор данной статьи описал, что противовирусное действие лактоферрина лежит в ранней фазе заражения, предотвращая проникновение вируса в клетки как путем блокирования клеточных рецепторов, так и путем прямого связывания вирусных частиц. [7]. В недавней обзорной статье Берлутти были добавлены вирус гепатита В, вирус парагриппа, альфа-вирус, хантавирус, вирус папилломы человека, коклюша, аденовирус, энтеровирус 71, эховирус 6, вирус гриппа А, Вирус японского энцефалита и вируса желтой курчавости листьев томата, как вновь обнаруженные, и которые ингибируются лактоферрином. [8]

В этом обзоре авторы описали, что лактоферрин может оказывать противовирусное действие не только на ранней фазе поверхностного взаимодействия вируса и клетки, но и внутриклеточно. Поскольку локализация ядра лактоферрина обнаружена в разных эпителиальных клетках человека. Последние исследования были проведены в изучении эффектов перорального введения лактоферрина против вирусных инфекций у животных и человека. Эти исследования показали, что потребление лактоферрина оказывает защитное действие против распространенных вирусных инфекций. Здесь мы рассмотрим исследования, касающиеся общих вирусных инфекций, включая простуду, грипп, вирусный гастроэнтерит, летнюю простуду и герпес, как *in vitro*, так и *in vivo* путем перорального введения, и обсудим профилактический потенциал лактоферрина как пищевой добавки.

2. Простуда и грипп

Простуда и грипп являются наиболее распространенными вирусными инфекциями, начинающихся в дыхательных путях. Эффекты лактоферрина *in vitro* против вирусов, вызывающих общие инфекции, суммируются в таблице 1 [Table 1]. Вирусов, вызывающих простуду, множество. Сообщается о противовирусной активности лактоферрина среди распространенных вирусов, вызывающих простуду в случае респираторно-синцитиального вируса [9e11] и вируса парагриппа [12]. Сообщается также о вирусной активности лактоферрина против вируса гриппа А H1N1, H3N2 и H5N1 [13e16]. Результаты перорально применяемого лактоферрина на общие вирусные инфекции приведены в таблице 2. Table 2 Анкетный опрос взрослых женщин показал, что прием таблеток, содержащих лактоферрин, уменьшает частоту распространенных симптомов простуды и гастроэнтерита [17]. В другом исследовании сообщалось, что прием лактоферрина с молочным иммуноглобулином снижает частоту простуды у людей [18]. С другой стороны, лактоферрин не показал благоприятного эффекта на мышью, инфицированной вирусом РС [19]. На модели с вирусной инфекцией гриппа, лактоферрин поддерживал пониженные показатели воспаления легких [20]. Все еще нет подтверждения влияния лактоферрина на грипп у человека. NK-клетки распознают и уничтожают клетки-мишени, инфицированные гриппом или вирусом парагриппа [21], и сообщалось о связи между частотой простуды и активностью NK-клеток [22]. Было показано, что лактоферрин повышает активность NK-клеток у пациентов с аденоматозными колоректальными полипами [23] и увеличивает число клеток-киллеров у мышей [24]. Следовательно, повышая активность или количество NK-клеток, лактоферрин может, по крайней мере, опосредованно, хотя бы частично, защитить от простуды и гриппа.

3. Вирусный гастроэнтерит

Гастроэнтерит, вызванный ротавирусом и норовирусом, является основным, преобладающим заболеванием в зимний период. Ротавирус является причиной гастроэнтерита у детей. Норовирус - чрезвычайно важный патоген человека, который вызывает большинство вспышек гастроэнтерита во всем мире. В таблице 1 [25,26] (Table 1) сообщается об антиротавирусном эффекте при применении лактоферрина *in vitro*. Норовирус человека остается сложным для изучения, из-за являющихся недостаточными клеточных культур и изучения на лабораторных животных. Вместо этого, в качестве суррогата вируса для изучения норовируса человека, использовали калицивирус кошек и мышиный норовирус, которые могут быть культивированы и схожи по ряду биохимических свойств с геномной организацией и первичными РНК-последовательностями с норовирусом человека. Исследование, проведенное с использованием калицивируса кошек, показало, что бычий лактоферрин ингибирует вирусную инфекцию Crandell-Rees Feline Kidney путем связывания с клетками, а лактоферрин В ингибирует инфекцию, связывая вирус [27]. Бычий лактоферрин также сокращал норовирусную инфекцию мышью до линии макрофагов Raw264.7 путем ингибирования первоначального прикрепления норовируса к клеткам и последующим вмешательством в репликацию норовируса мышью [28].

Индукция лактоферрином ротивовирусного цитокина интерферона (IFN) - α / β участвует в

ингибировании

репликации вируса в инфицированных клетках. Это первый отчет, который показывает ингибирование репликации вируса в клетках и участие IFN-а / б в противовирусном эффекте лактоферрина. Как

уже сообщалось, пероральное применение лактоферрина индуцирует IFN-а / б в тонком кишечнике мышей [24,29]. Отсюда следует вывод, что IFN-а / б может быть ключевым посредником в противовирусном эффекте

перорально применяемого лактоферрина и полученный противовирусный механизм лактоферрина был показан на рис.1. Fig. 1.

О влиянии перорального применения лактоферрина на вирусные гастроэнтерит, где ротавирус или норовирус идентифицированы как патоген, сообщалось в табл. 2. (Table 2).

Из исследований ротавирусного гастроэнтерита у детей ежедневное потребление продуктов, содержащих лактоферрин из крупного рогатого скота, уменьшало тяжесть заболевания, хотя и не принесло ощутимой пользы и преимущества в снижении заболеваемости [30]. Добавление рекомбинантного человеческого лактоферрина и лизоцима в растворе на рисовой основе риса для пероральной регидратации благоприятно влияло на детей с острой диареей, у которых ротавирус был идентифицирован как патоген в 18-19% образцов стула [31]. Ежедневный прием таблеток лактоферрина уменьшал заболеваемость у детей норовирусным гастроэнтеритом [32].

Назначение лактоферрина не обнаруживало снижение заболеваемости диареей, но уменьшала распространенность и тяжесть протекания детей, при которой норовирус выделялся как патоген у 35% образцов [33]. Недавно мы провели обзор снижения на заболеваемость норовирусом--подобным гастроэнтеритом у пациентов, употребляющих 100 мг лактоферринсодержащих продуктов, включая йогурт, йогуртовые и молочные напитки [34]. Результаты показали более низкий уровень норовирусоподобного гастроэнтерита в группах, которые часто потребляли продукты лактоферрина по сравнению с группами, которые потребляли их значительно реже (рис.2)(Fig. 2)..

Поскольку нет профилактического или терапевтического лечения норовирусного гастроэнтерита, лактоферрин является перспективным в предотвращении инфекции, и дальнейшие исследования заслуживают того, чтобы привести этому более надежные доказательства.

4. Летняя простуда

Летняя простуда, также называемые летним недомоганием, вызывается аденовирусами и семейством вирусов, называемых энтеровирусами. Все они имеют преимущество в более теплое время года. Аденовирус главным образом вызывает инфекции верхних и нижних дыхательных путей, а так же вызывает заболевания кишечника, глаз, печени, мочевых путей и лимфатической ткани.

Известно, что аденовирус вызывает фарингоконъюнктивальную лихорадку, также называемую лихорадкой пула. Заболевание носа, заложенность носа и постназальный дренаж - это жалобы, связанные как с летними, так и с зимними простудами. Тем не менее, энтеровирусы могут вызывать более сложные заболевания, которые включают лихорадку, боль в горле, сухой кашель, диарею и кожную сыпь. Энтеровирусы,

-энтеровирус 71 и Вирусы Коксаки А16 - известны как обычные возбудители вирусных агентов при заболеваниях рук, стоп и ротовой полости человека. Лактоферрин ингибирует цитопатический эффект аденовируса в клетках HEp-2 [35e37], где эффект лактоферрина быка более эффективен, чем эффект лактоферрина человека ((Table 1). С другой стороны, в следующем исследовании сообщалось, что лактоферрин человека способствует связыванию аденовируса с эпителиальными клетками роговицы, а также инфицированию клеток аденовирусом [38]. В этой экспериментальной системе данных о лактоферрине быка не получено. Антиэнтеровирусная активность лактоферрина показана в полиовирусе, энтеровирусе 71, вирус Коксаки А16, эховирусе 5 и эховирусе 6 [39e44] Примечательно, что лактоферрин быка индуцировал IFN-экспрессию клеток нейробластомы человека (SK-N-SH) и ингибировал индуцированную энтеровирусом 71 продукцию интерлейкина (IL) -6 [41]. Противовирусная активность лактоферрина быка была очевидна в эховирусе 9 [40].

Неонатальные щенки, принимающие после заражения энтеровирусом 71 трансгенное молоко, выраженное рекомбинантным свиным лактоферрином, показали значительно более высокую выживаемость и больший набор массы тела по сравнению с дикими мышами [45] (Table 2). С другой стороны, оральный прием добавки лактоферрина быка в дозе 70 мг / сутки, не проявили положительных эффектов в случае профилактики энтеровируса 71 или ротавирусной инфекции у детей [46].

5. Герпес

Вирус простого герпеса типа 1 и 2 (HSV-1 и HSV-2) навсегда встраивается в геном клетки-хозяина, вызывая латентные инфекции и может периодически появляться на протяжении всей жизни, в первую очередь вызывая герпетические поражения на лице и гениталиях соответственно. Активность *in vitro* против герпеса лактоферрина изучалась в HSV-1 [47e54] и HSV-2 [49,53,55] (Table 1). Эффект орально вводимого лактоферрина при инфекции вируса простого герпеса сообщался в одном исследовании [56] (Table 2).. Это исследование показало, что введение лактоферрина предотвращает потерю массы тела и увеличивает продукцию цитокинов Th1, включая IFN- γ , IL-12 и IL-18, после кожной инфекции HSV-1 у мышей. Эти усиленные ответы T1 цитокинов могут помочь защитить клетку-хозяина от инфекции ВПГ-1.

6. Выводы.

Лактоферрин проявляет ингибирующую активность против широкого спектра вирусов *in vitro*. Эффекты перорального введения лактоферрина изучались при различных вирусных инфекциях у животных и людей. Эти инфекции включали хронический гепатит С [57], но значительная эффективность лактоферрина не была продемонстрирована в клиническом исследовании с относительно большим числом пациентов [58]. С другой стороны, положительные эффекты лактоферрина были недавно обнаружены в распространенных вирусных инфекциях, включая простуду, грипп, вирусный гастроэнтерит, летнюю простуду и герпес. Поскольку лактоферрин является пищевым компонентом, его легко принимать человеку с целью предотвращения этих инфекций.

Хотя механизм действия лактоферрина не выяснен до конца, непосредственная противовирусная активность, оказываемая на желудочно-кишечный тракт и иммунную систему, похоже принимает участие в этих последствиях. Дальнейшие базовые и клинические исследования прояснят полезность лактоферрина в этой области.

Конфликт интересов

Все авторы являются сотрудниками Morinaga Milk Industry

Подпись к рис.1 Выведенный механизм противовирусного эффекта лактоферрина. Лактоферрин (LF) или лактоферрицин (LFcin) предотвращает прикрепление вируса к клеткам-мишеням путем связывания с рецептором вируса на клетках-мишенях или связывания вируса. Кроме того, лактоферрин индуцирует продукцию IFN α / β и тем самым ингибирует репликацию вируса после его попадания в клетки.

Подпись к рис.2

Диагностика норовирусного гастроэнтерита у субъектов, которые употребляли продукты, содержащие лактоферрин, и которые посещали клинику. Субъекты были разделены по частоте потребления продуктов, содержащих лактоферрин, а также по числу диагнозов медицинского врача ("не норовирус", "неустановленный," "норовирус возможный", "норовирус позитивный" приняты к тестированию). Показатели испытуемых, посещавших клинику или с диагнозом "норовирус возможный\позитивный, статистически сравнивались между собой по группам частого применения с частотой 1 раз в неделю, и им были присвоены р-значения.