

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ ИЗ МОРСКИХ ВОДОРΟΣЛЕЙ

С.П. Крыжановский¹, Т.С. Запорожец², Н.Н. Беседнова²

¹ *ФГБУЗ Медицинское объединение ДВО РАН
690022, г. Владивосток, ул. Кирова, 95*

² *ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии» СО РАМН,
690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1*

Настоящий обзор посвящен анализу свойств сульфатированных полисахаридов из бурых водорослей, определяющих возможность их применения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Эти соединения обладают гиполипидемическим, антиоксидантным, противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами. Сульфатированные полисахариды структурно разнообразны и разнородны, что делает изучение их структуры сложным и, возможно, препятствует их развитию в качестве терапевтических средств на сегодняшний день. Производство коммерческого продукта на основе водорослей сульфатированных полисахаридов будет непростой задачей, так как их структурно-фармакологические характеристики могут различаться в зависимости от вида, места и времени сбора. В этой связи в настоящее время сульфатированные полисахариды используются в качестве парафармацевтических средств в сочетании с основным лечением.

Ключевые слова: сульфатированные полисахариды водорослей, фукоиданы, дислипидемии, антиоксидантный статус, иммунная система.

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ		мРНК	– матричная рибонуклеиновая кислота;
АЛТ	– аланинаминотрансфераза;	ОХ	– общий холестерин;
АПК	– антигенпрезентирующие клетки;	ПС	– полисахарид;
АСТ	– аспартатаминотрансфераза;	СПИД	– синдром приобретенного иммунодефицита;
АТ	– антитромбин;	СПЭВ	– культура клеток эпителия почки свиньи;
БАД	– биологически активная добавка к пище;	ТГ	– триглицериды;
ДВС	– синдром – синдром внутрисосудистого свертывания крови;	T _{рег}	– регуляторные Т-лимфоциты;
ДЛП	– дислипидемия;	Аро С	– основной компонент ЛПОНП и минорный компонент ЛПВП;
ИБС	– ишемическая болезнь сердца;	Аро В100	– одна из форм ЛПНП;
КЭ	– клещевой энцефалит;	CD	– антигены кластеров дифференцировки клеток;
кДа	– килодальтон;	COX-2	– циклоксигеназа-2;
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности;	DC	– дендритные клетки;
ЛПЛ	– липопротеидлипаза;	FAS	– рецептор клеток, который при взаимодействии с лигандом FASL, трансмембранным белком Т-киллера активируется и запускает программу смерти клетки;
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности;		
ЛПОНП	– липопротеиды очень низкой плотности;		
ЛПС	– липополисахарид;		
ЛХФТ	– лецитин-холестерол-ацилтрансфераза;		

Крыжановский Сергей Петрович – канд. мед. наук, главный врач, e-mail: priemmodvoran@mail.ru
Запорожец Татьяна Станиславовна – д-р мед. наук, старший научный сотрудник, зам. директора по научной работе
Беседнова Наталия Николаевна – д-р мед. наук, академик РАМН, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии, e-mail: niem_vl@mail.ru

GM-CSF	– фактор, стимулирующий образование колоний макрофагов-гранулоцитов;
IL	– интерлейкин;
IFN	– интерферон;
Ig	– иммуноглобулин;
iNOS	– индуцибельная NO-синтаза;
MHC	– major histocompatibility complex – главный комплекс гистосовместимости;
MMP	– матриксная металлопротеиназа;
MCP-1	– моноцитарный хемотаксический протеин;
MyD88	– цитозольный адаптерный белок;
MAPK	– mitogen activated protein kinases – протеинкиназы, активируемые митогенами;
NF- κ B	– транскрипционный ядерный фактор;
NK	– нормальные киллеры;
NO	– оксид азота;
PGE	– простагландин;
TLR	– Toll-like receptor – класс клеточных рецепторов;
TNF	– tumor necrosis factor – фактор некроза опухоли;
Th 1, 2	– субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов;
TGF β	– трансформирующий ростовой фактор;
VEGF	– эндотелиальный фактор роста сосудов.

Мир морских водорослей уникален и разнообразен. За миллионы лет существования нашей планеты водоросли приспособились к изменяющимся условиям среды и выработали огромный комплекс целебных свойств, которыми зачастую не обладают растения, живущие на суше. Получаемые из них полисахариды отличаются широким спектром фармакологических эффектов и низкой токсичностью, что определяет возможность получения на их основе новых лекарственных препаратов и модифицированных производных с более высокой или новой биологической активностью.

Морские водоросли являются богатым источником полисахаридов, при этом каждому отделу и классу водорослей присущи определенные типы этих соединений. Так, в красных водорослях главными углеводами являются флоридный крахмал и сульфатированные галактаны. Могут встречаться в них и другие полисахариды – ксиланы, маннаны [1]. Бурые водоросли содержат три вида соединений: альгиновые кислоты, ламинараны и фукоиданы. Многочисленными исследованиями доказано, что ламинараны из водорослей являются эффективными иммуностимуляторами [2, 3]. Альгинаты калия, кальция и натрия, а также альгиновая кислота применяются для улучшения консистенции пищевых продуктов и являются пищевыми волокнами.

Фукоиданы, на которых будет сосредоточено внимание в настоящем обзоре, представляют собой семейство высокосульфатированных, обычно разветвленных гетерополисахаридов, впервые выделенных в 1913 г. Г. Киллингом. Фукоиданы построены преимущественно из α -1 \rightarrow 2 и 1 \rightarrow 3 связанных молекул L-фукозы, сульфатированных в основном по C4 и имеющих разветвление или сульфатную группу в положении C3. Семейство гетерополисахаридов, куда входят фукоиданы, включает как полисахариды с высоким содержанием уроновых кислот и низким содержанием фукозы и сульфата, так и практически чистые α -L-фукоиданы (фукоиданы), где основным моносахаридным остатком является фукоза. Кроме фукозы и уроновых кислот в их составе обнаружены галактоза, манноза, ксилоза и белок [4–8]. Эти соединения обладают широким спектром биологической активности [5, 9–12].

Разные виды бурых водорослей значительно различаются по содержанию и составу фукоиданов – от 4 до 88 %, что зависит также и от способа их получения [10, 13]. Наиболее богатые фукоиданами водоросли порядка Fucales [4]. Представитель этого порядка *Fucus vesiculosus* является сырьем для получения коммерческого препарата фукоидана фирмы «Sigma». Доступными источниками фукоиданов являются также бурые водоросли рода *Laminaria*, относящиеся к объектам промышленного промысла.

Структура фукоиданов отличается большим разнообразием. Так, молекулярная масса этих соединений варьирует от 10 до 1000 kDa. Наиболее активные фукоиданы имеют молекулярную массу в пределах от 30 до 100 kDa. Варьируют моносахаридный состав, степень сульфатирования, а также тип связи между остатками фукозы (α -(1 \rightarrow 3), (1 \rightarrow 2), (1 \rightarrow 4)) или их сочетание и структура боковых цепей [10, 14]. В связи с этим сложность и гетерогенность структуры фукоиданов служат объяснением противоречивых данных по их структурным особенностям и главным биологическим эффектам.

T. Zvyagintseva et al. [10] установили, что структурные особенности фукоиданов, а также содержание сульфатов в бурых водорослях зависят от места произрастания, возраста, жизненного цикла водоросли, времени ее добычи, а также вида и рода бурой водоросли [15]. Известно, что один вид водоросли может синтезировать несколько типов фукоиданов [16–20]. Все это создает трудности для разработки на основе СПС из водорослей новых лекарственных препаратов, в связи с чем до настоящего времени во всех странах фукоиданы используются в виде биологически активных добавок к пище.

Биологическая активность СПС многогранна, интересна и перспективна.

Антидислипидемическое действие СПС. Дислипидемии (ДЛП) и индуцированный ими оксидативный стресс являются, как известно, ключевым патогенетическим звеном атеросклероза. Сравнительно недавно основное значение в развитии атеросклероза придавали гиперхолестеринемии (ГХС), однако клинические и эпидемиологические исследования последних лет показали, что и другие ДЛП (гипертриглицеридемия, низкий уровень липопротеидов высокой плотности) играют важную роль в атерогенезе. В этой связи эффективность профилактических и лечебных мероприятий на всех стадиях развития атеросклероза во многом связана с коррекцией ДЛП, нормализацией углеводного обмена и антиоксидантного статуса.

В настоящее время существуют разные по механизму действия медикаментозные и немедикаментозные средства: ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы, ингибиторы абсорбции холестерина, анионообменные смолы, производные фибровой кислоты, препараты никотиновой кислоты, омега-3ПНЖК. Однако их высокая стоимость и ряд побочных эффектов диктуют поиск альтернативных решений. В перспективе одно из таких решений — использование сульфатированных полисахаридов из природных источников, в том числе из морских гидробионтов.

Начало положили исследования гепарина, который является сульфатированным полисахаридом и оказывает определенное действие на липиды крови. Основным механизмом действия гепарина является активация фермента липопротеидлипазы (ЛПЛ), который гидролизует богатые триглицеридами липопротеиды. Снижение уровня последних приводит к уменьшению вязкости крови, улучшению микроциркуляции, усилению транспорта кислорода в ткани, уменьшению агрегации тромбоцитов и уменьшению коагуляционного потенциала крови. К настоящему времени отработаны определенные клинические показания к применению гепарина при ДЛП. В то же время выраженное антикоагулянтное действие и быстрая инактивация гепарина, а также необходимость постоянного контроля за возможностью возникновения осложнений затрудняют его применение при гиперлипидемиях. В связи с этим увеличился интерес к изысканию и изучению аналогов гепарина. В работе В.Е. Рыженкова [21] исследовано гиполлипидемическое действие СПС — сульфатов хитозана (полученных химическим путем) и сульфопроизводных крилана и лютелана. Установлено их выраженное гипотриглицеридемическое действие, а так-

же увеличение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови.

Эффективными корректорами ДЛП оказались бурые водоросли и их дериваты. Так, гиполлипидемический эффект сухих порошков из бурых, красных и зеленых водорослей, их смесей, экстрактов, а также сульфатированных полисахаридов, полученных из них, показан многими авторами [22–25]. Экспериментальные исследования на животных и клинические наблюдения на людях демонстрируют эффект полисахаридов из морских водорослей снижать такой важный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, как уровень холестерина в сыворотке крови. Сульфатированные полисахариды обладают комплексом благоприятных свойств [26], обусловленных способностью связывать и выводить из организма экзогенные и эндогенные токсические вещества и уменьшать проявления интоксикаций различного генеза [27]. Но сульфатированные полисахариды являются агонистами TLR2 и TLR4. Естественно в таком случае полагать, что эти соединения могут обладать проатерогенным действием, поскольку активация дендритных клеток (DC) через TLR2 и TLR4 может вызывать нарушение T-клеточной толерантности и инициировать сосудистое воспаление. Однако большое число работ, представленных в настоящем обзоре, и наши собственные исследования убеждают в том, что этот вопрос далеко не прост и не однозначен. Такое противоречие объяснено М. Subramanian et al. [28]. Авторами показано, что в качестве реакции на атеросклероз иммунная система отвечает появлением противовоспалительных T-регуляторных лимфоцитов (Treg), способствующих замедлению прогрессирования заболевания, т.е. T-клеточный ответ на атеросклероз носит преимущественно противовоспалительный характер. Авторы проводили эксперименты на мышах, дендритные клетки (DC) которых были лишены сигнального белка MyD88, инициирующего их созревание (CD11c-MyD88-дефицитные мыши) и участвующего в передаче активирующего сигнала от TLR. Известно, что незрелые дендритные клетки не могут активировать T-клетки, в связи с этим удаление MyD88 блокирует пролиферацию как эффекторных, так и регуляторных T-клеток. Мыши не имели рецепторов ЛПНП, отсутствие которых делает животных предрасположенными к атеросклерозу. В результате у мышей усиливались атеросклеротические изменения. Таким образом, стало известно, что доминирующим влиянием дендритных клеток в условиях атеросклероза является стимуляция пролиферации защитных регуляторных T-кле-

ток. Ранее же считали, что в иммунном ответе на атеросклероз доминирует влияние эффекторных Т-клеток [29, 30]. Такие выводы, вероятно, сделаны потому, что дендритные клетки отключались на более ранней стадии, что делало возможным развитие разных компенсаторных процессов. В модели М. Subramanian [28] исключали только этап активации Т-клеток. Регуляторные Т-клетки подавляли провоспалительные эффекторные Т-клетки и макрофаги.

Установлен и механизм, напрямую связывающий активацию Treg с защитой от атеросклероза. Treg секретируют трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β). Последний является цитокином, подавляющим синтез MCP-1 – моноцитарного хемотаксического протеина-1. Этот белок активирует и привлекает в зону воспаления другой тип иммунных клеток – моноциты, трансформирующиеся в тканях в агрессивные макрофаги и пенстые клетки. Эксперименты представили уникальную возможность оценить чистый эффект опосредованной дендритными клетками Т-клеточной активации на атерогенез: отсутствие зрелых активированных дендритных клеток приводило к увеличению размера атеросклеротических поражений.

Таким образом, дендритные клетки (ДК) при атеросклерозе способствуют образованию регуляторных Т-лимфоцитов и защиту от атеросклероза. Поскольку СПС активируют созревание ДК, логично допустить, что они могут оказывать антиатерогенный эффект, что и подтверждено как литературными материалами, так и нашими, приведенными в обзоре.

Следует добавить, что СПС из морских водорослей оказывают противовоспалительное действие на разных экспериментальных моделях патологических процессов и в клинических условиях при использовании их в виде биологически активных добавок к пище (БАД), продуктов функционального питания, напитков [31]. К сожалению, до настоящего времени нет лекарственных препаратов на основе этих чрезвычайно перспективных биополимеров.

В организме сульфатированные полисахариды взаимодействуют с различными СПС-связывающими белками (факторами роста, цитокинами, хемокинами, протеазами и пр.) и могут играть двойную роль в иммунном ответе – ингибитора и стимулятора [32]. При патологических процессах, сопровождающихся формированием иммунодефицита различной выраженности, они действуют как инициаторы иммунного ответа – содействуют обнаружению и фиксации антигена, миграции через эндотелий, повышению пролиферации лимфоцитов. В других случаях, например при гиперпродукции про-

воспалительных цитокинов или комплемента, фукоиданы действуют как блокаторы воспаления – снижают интенсивность воспалительного сигнала, индуцированного провоспалительными цитокинами, подавляют активацию комплемента и проникновение лейкоцитов через эндотелий.

В экспериментах на животных продемонстрирована способность фукоидана из водоросли *L. japonica* снижать уровень общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и увеличивать содержание в сыворотке крови липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) при экспериментальной гиперхолестеринемии [37–39]. Результаты клинических испытаний фукоидана из *L. japonica* у больных с ДЛП [39] также свидетельствуют о гиполипидемических свойствах этого полисахарида. Показано, что фукоидан индуцирует секрецию кофактора ЛПЛ – аполипротеина С-II (АроС). В клетках, обработанных фукоиданом, экспрессия гена этого фермента повышается в зависимости от времени воздействия. Секреция ЛПЛ и АроС-II, индуцированная фукоиданом, может обуславливать уменьшение триглицеридов (ТГ) в плазме крови [40].

Фукоидан повышает активность не только ЛПЛ, но также печеночной липопротеидлипазы и лецитин-холестерол-ацилтрансферазы (ЛХФТ) – фермента, превращающего свободный холестерин ЛПВП в эфиры холестерина, являющиеся его более гидрофобной формой. В силу высокой гидрофобности холестерин, превращенный в эфиры холестерина, перемещается с поверхности липопротеина в ядро, освобождая место на поверхности частицы для захвата нового свободного холестерина. Эта реакция является важной для процесса очищения периферических тканей от холестерина (путем обратного транспорта холестерина). На модели экспериментальной гиперлипидемии крыс четко показано, что фукоидан из водоросли *L. japonica* повышает уровень ЛПЛ и лецитин-холестерол-ацилтрансферазы, а также снижает уровень ОХ и ТГ в сыворотке крови животных [41].

Таким образом, фукоидан способен регулировать дислипидемию, вероятно, путем ограничения абсорбции липидов (холестерина и желчных кислот), активировать метаболические ферменты (липопротеидлипазу, печеночную липазу, ЛХАТ) и повышать экспрессию рецепторов ЛПНП на клетках печени.

Значительную роль в липидснижающем действии играет молекулярная масса полисахаридов. Так, высокомолекулярный ульван из зеленой водоросли *U. pertusa* оказался более эффективным в снижении концентрации ОХ и ЛПНП в сыворотке крови, а низкомолекуляр-

ный — в повышении уровня ЛПВП и снижении ТГ [43]. Авторы предлагают для получения наиболее эффективных результатов у пациентов с ДЛП и диабетом использовать обе фракции полисахарида.

Сульфатированные полисахариды и экстракты водоросли *U. laticuca* обеспечивают энзиматическую (каталаза, глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза), а также неферментную (редукция глутатиона и общих тиолов) антиоксидантную защиту [44] у крыс с гиперхолестеринемией. При этом у животных, получавших СПС, снижается уровень общих липидов (–61 %), ОХ (–49,6 %), ТГ (–66 %), ЛПНП (–93 %) по сравнению с показателями контрольных животных. Использование экстракта водоросли значительно увеличивает уровень ЛПВП в сыворотке крови, снижает атерогенный индекс (в такой же степени, как аторвастатин) у животных с гиперхолестеринемией. Цитозольные ферменты лактатдегидрогеназы и креатининкиназы являются диагностическими маркерами повреждения тканей, попадающими в ток крови при нарушении проницаемости клеточных мембран [45]. Таким образом, повышение активности этих ферментов в сыворотках крыс с гиперхолестеринемией указывает на нарушение целостности мембран клеток и/или их проницаемости. У животных, получавших экстракт водоросли, полисахарид или аторвастатин, уровень этих маркеров в сыворотке крови снижался, свидетельствуя о стабилизации мембран клеток и ограничении выхода ферментов из клеток [45].

Хороший липидснижающий эффект на крысах с гиперлипидемией получен при совместном использовании сухого порошка водоросли *U. pinatifida* и рыбного жира [46], которые действуют на организм синергично. Это касалось как ТГ сыворотки крови, так и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Биомасса водоросли в сочетании с рыбным жиром влияла и на β -окисление жирных кислот в печени, что определялось по активности 3-гидрокси-ацил-СоА-дегидрогеназы.

Липидснижающее действие каррагинана — сульфатированного полисахарида из красных водорослей — показано при включении его в рацион питания 20 человек добровольцев в течение 8 нед. с перерывом в две недели [47]. Уровень ОХ в сыворотке крови снижался при этом с 5,44 до 3,64 ммоль/л; ТГ — с 1,28 до 0,87 ммоль/л; уровень ХС-ЛПВП повышался с 1,25 до 1,65 ммоль/л. У пациентов, получавших каррагинан, несколько уменьшалась масса тела. Авторы объясняют это связыванием желчных кислот и холестерина в тонком кишечнике, что приводит к стимуляции образования их в печени за счет холестерина, поступающего в этот

орган в виде атерогенных липопротеидов [39]. Можно предполагать, что снижение уровня ОХ и ЛПНП в крови способствует поступлению в кровь холестерина из тканей, в том числе из артерий [48]. Близкие результаты получены и другими авторами [49, 50]. Н. Inoue [51] сделал попытку объяснить механизм липидснижающего действия порфирана — СПС из красной водоросли. В опытах с клеточными культурами клеток печени он установил, что порфиран значительно снижает уровень ApoB в сыворотке крови. Эти результаты проливают свет на механизм липидснижающего действия порфирана, обусловленный его ингибирующим влиянием на синтез ApoB100.

Как известно, ожирение ассоциируется с накоплением внутриклеточных липидов [53, 54]. Сульфатированные полисахариды, в частности фукоидан, могут подавлять накопление жира путем снижения уровня экспрессии генов *aP2*, *Acc* и *PPAR* [55]. Фукоидан ингибирует липогенез в адипоцитах, доказательством чего являются снижение накопления в них жира и регуляция экспрессии маркеров адипоцитов через MAPK сигнальный путь.

В 2011 г. появилось сообщение М.К. Park et al. [56] об ингибирующем эффекте фукоидана на аккумуляцию липидов путем регуляции уровня гормоночувствительной липазы (HSL), которая является ферментом, обеспечивающим гидролиз ТГ жирных кислот. Накопление липидов под действием фукоидана снижается на 16,5 % при дозе фукоидана 100 мкг/мл и на 52,2 % — при дозе 200 мкг/мл. Одновременно отмечено снижение уровня ТГ в адипоцитах на 86 % по сравнению с контролем. При использовании фукоидана в дозе 200 мкг/мл активность HSL и pHSL возрастает в 1,47 и 1,59 раза соответственно по сравнению с контрольными показателями. Эти исследования свидетельствуют о том, что фукоидан может индуцировать липолиз в адипоцитах путем усиления синтеза HSL и pHSL. Эти же авторы при использовании меченой глюкозы установили, что фукоидан ингибирует накопление липидов путем снижения уровня глюкозы.

Интересные результаты получены [57] при исследовании эффективности СПС из красной водоросли *Acanthophlora spicifera* и бурой водоросли *Cystoseira trinode* в экспериментах на крысах с экспериментальной гиперлипидемией. Полисахарид из красной водоросли снижает в сыворотке крови уровень общих липидов, ОХ, ТГ и ХС-ЛПНП на 48, 49,6 и 80,6 % соответственно. Уровень ХС-ЛПВП возрастает в 1,5 раза по сравнению с контролем. В группе крыс с гиперхолестеринемией наблюдалось значительное

повышение активности АЛТ и АСТ в сыворотках крови. Употребление экстрактов водорослей *A. spicifera*, *C. trinode* снижало активность этих ферментов.

Однако были отдельные сообщения [58] о том, что экстракты таких водорослей, как *Eclonia cava*, *Colpomenia sinuosa* и *Sargassum hemiphyllum*, повышают эндогенный синтез холестерина в печени. Такие разноречивые результаты свидетельствуют о том, что для разработки лекарственных препаратов и БАД на основе морских водорослей необходимы дополнительные тщательные доклинические исследования и всесторонний глубокий анализ полученных материалов.

Исследование влияния фукоидана из водоросли *F. evanescens* на показатели липидного обмена проведено также группой дальневосточных ученых [59]. В исследовании участвовали 60 пациентов 40–60 лет с окклюзионным поражением сосудов и ишемией нижних конечностей 2А–3А стадий по Фонтейну–Покровскому. Пациенты 1-й группы получали базовую инфузионную терапию, прямые и непрямые антикоагулянты, дезагреганты, средства, улучшающие реологию крови, антибиотики, антигистаминные препараты и противовоспалительные средства. Пациенты 2-й группы в дополнение к традиционной терапии получали фукоидан в составе БАД «Фуколам» по 1 капсуле (500 мг) 2 раза в день в течение 21 дня. Группа контроля состояла из 30 здоровых доноров без очевидных факторов риска развития атеросклероза.

В обсуждаемом исследовании уровень общего холестерина в сыворотке крови пациентов варьировал от нормальных значений (<5,2 ммоль/л) до высоких (>6,2 ммоль/л), средние значения в группах до начала наблюдения находились в пределах 5,2–6,0 ммоль/л. Уровень ТГ у больных был в границах нормы, однако значительно отличался от средних значений в группе здоровых доноров. Наиболее высокие уровни ХС-ЛПНП определялись у пациентов с атеросклерозом сосудов нижних конечностей в сочетании с ИБС I и II степени.

По окончании традиционного базового лечения концентрация липидов в сыворотке крови у пациентов контрольной группы не изменялась по сравнению с исходными значениями. У пациентов, получивших БАД «Фуколам», наблюдалась отчетливая динамика липидного профиля крови. Так, концентрация ОХС значительно снижалась с $4,9 \pm 0,6$ до $4,1 \pm 0,5$ ммоль/л ($p = 0,001$). Гипохолестеринемическое действие фукоидана наблюдалось и в случаях исходно нормальных значений показателя ОХС (с $4,1 \pm 0,4$ до $3,3 \pm 0,4$ ммоль/л, $p = 0,009$, $n = 10$). На фоне снижения уровня ОХС имела мес-

то благоприятная динамика его распределения между фракциями липопротеидов: концентрация ХС-ЛПВП в сыворотке крови увеличилась с $1,0 \pm 0,2$ до $1,3 \pm 0,4$ ммоль/л, значимо отличаясь от показателя до начала лечения ($p = 0,001$), концентрация ХС-ЛПНП – снизилась с $3,2 \pm 0,7$ до $2,1 \pm 0,4$ ммоль/л ($p = 0,001$), что приводило к снижению индекса атерогенности с $3,9 \pm 0,7$ до $2,6 \pm 0,8$ ммоль/л ($p = 0,001$). Уровень триглицеридов уменьшился у пациентов как с исходно высокими показателями (с $2,4 \pm 0,4$ до $1,6 \pm 0,6$ ммоль/л, $p = 0,001$, $n = 10$), так и у пациентов с показателями, находящимися в границах средненормальных значений.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что включение БАД «Фуколам» на основе фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens* в схему консервативной терапии больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей приводит к нормализации липидного профиля крови.

Антиоксидантное действие. Окислительный стресс способствует развитию целого ряда патологических состояний – возрастных дегенеративных и воспалительных процессов таких, как диабет, атеросклероз, кардиопатии, амиотрофический латеральный склероз, а также болезни Альцгеймера и Паркинсона [60, 61]. К настоящему времени многочисленными работами установлено, что СПС бурых водорослей могут предупреждать развитие окислительного стресса [62–70] и защищать клетки от повреждения свободными радикалами разными путями. В литературе систематически сообщается о СПС, способных перехватывать супероксидные радикалы [66, 72]. Некоторые гетерофукуаны проявляют дозозависимую хелатирующую способность, которая может составлять до 45,5 % при дозе 1,5 мг/мл для *D. delicatula* и 54,8 % для *S. filipendula* при концентрации 2,0 мг/мл [66]. Молекулярная масса полисахаридов играет важную роль в проявлении антиоксидантной активности [64, 73–75]. Способность захватывать супероксидные радикалы увеличивается с уменьшением молекулярной массы полисахарида [76, 77]. Исследование фукоиданов *L. japonica* показало, что их антиоксидантная активность связана не только с величиной молекулярной массы и общим содержанием сульфатных групп, но и с содержанием глюкуроновой кислоты, фукозы и нейтральных сахаров [68]. На антиоксидантную активность фукоиданов влияет и степень очистки соединений. 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 свою структуру.

Особый интерес в качестве антиоксидантов представляют фукоиданы, выделенные из *L. japonica* [62, 65, 78] и *F. vesiculosus* [76]. Антиоксидантное действие этих соединений широко исследовано на различных моделях. Так, на модели алиментарной гиперхолестеринемии в трудах дальневосточных ученых оценено влияние фукоидана в дозе 50 мг/кг массы экспериментальных животных на показатели перекисного окисления липидов [79, 80]. При определении промежуточных продуктов перекисного окисления липидов у мышей, содержащихся на атерогенной диете, статистически значимо увеличивалось содержание малонового альдегида в эритроцитах по сравнению с показателями у контрольных животных ($10,3 \pm 0,4$ и $8,3 \pm 0,2$ мкмоль/гемоглобина соответственно). Установлена способность фукоидана, выделенного из водоросли *F. evanesceus*, в условиях атерогенной нагрузки снижать уровень промежуточных продуктов перекисного окисления липидов. У мышей, получавших фукоидан, отмечена тенденция к уменьшению концентрации малонового диальдегида в эритроцитах ($8,9 \pm 0,5$ мкмоль/гемоглобина). На модели алоксанового диабета показано, что фукоидан в дозе 50 мг/кг вызывает уменьшение концентрации перекисей липидов на 34,1 % в сыворотке крови, на 29,3 % – в печени и на 30,3 % – в селезенке мышей. Однако не отмечено ингибирующего эффекта на спонтанную перекисидацию липидов в гомогенатах тех же тканей *in vitro* под действием сульфата железа [81].

Таким образом, анализ современной литературы позволяет утверждать, что усилия многочисленных групп исследователей неслучайно сосредоточены сейчас на исследовании водорослей как природных антиоксидантов, что имеет перспективное значение для медицины и в будущем может позволить найти эффективные средства для защиты клеток и предотвращения разрушения клеточных мембран.

Действие СПС на факторы врожденного иммунитета. Имеется немало сообщений, что СПС являются агонистами функций врожденного и адаптивного иммунитета. Основной мишенью для СПС являются клетки-эффекторы врожденного иммунитета [12, 26, 74, 83]. Большое число работ в настоящее время посвящено Toll-рецепторам (TLRs), которые распознают консервативные структуры микроорганизмов, активируют клеточный иммунный ответ и играют ключевую роль во врожденном иммунитете [84–88]. В свете современных представлений о врожденном иммунитете результаты, полученные И.Д. Макаренковой и др.

[89], позволяют утверждать, что различные по химической структуре фукоиданы из бурых водорослей *L. japonica*, *L. cichorioides* и *F. evanesceus* в системе *in vitro* специфически взаимодействуют с TLRs и являются лигандами для TLR2, TLR4/TLR6, вызывая активацию NF- κ B через MyD88 сигнальный путь или через адаптерную пару TRIF/TRAM. Фукоиданы из бурых водорослей, обладающие выраженной иммуностимулирующей активностью в системе *ex vivo*, способны индуцировать генетически детерминированные биохимические процессы, которые иницируют активацию генов, ответственных за синтез цитокинов, а также формировать защиту против патогенов различных таксономических групп.

К настоящему времени доказано, что СПС морских водорослей являются индукторами созревания дендритных клеток [83, 90, 91], о чем свидетельствуют увеличение уровня маркера терминальной дифференцировки (CD83), экспрессия поверхностных молекул антигенного представления (МНС II класса), костимулирующих молекул (CD40 и CD11c) и активационного маркера (CD38), способствующих образованию иммунного синапса для обмена информацией между АПК и Т-лимфоцитами, и дифференцировке активированных Т-клеток в эффекторные Т-лимфоциты.

Выраженное увеличение экспрессии молекулы МНС II класса на поверхности ДК, созревших под действием фукоиданов, является одним из важных показателей способности этих клеток осуществлять функцию антигенного представления и позволяет считать существование прямого представления антигена дендритными клетками в комплексе с МНС II класса CD4+Т-клеткам. Увеличение костимулирующих молекул (CD40 и CD86) свидетельствует о том, что полученные ДК способны активировать нативные Т-клетки. При этом действие фукоиданов из *L. cichorioides* и *L. japonica* сопоставимо с эффектом классического индуктора созревания ДК - TNF α [83]. Созревшие под действием фукоиданов ДК характеризуются фенотипом: CD34^{+/+}, CD38⁺, CD40⁺, CD11c⁺, CD86⁺, CD83⁺, МНС I⁺, МНС II⁺, TLR2⁺, TLR4⁺, TLR9⁺[83]. От фукоиданов ДК приобретают способность продуцировать высокий уровень цитокинов и поляризовать иммунный ответ по Th1-типу, а также предъявлять различные антигены Т-лимфоцитам, которые дифференцируются в специфические эффекторы адаптивного иммунитета.

Одним из важнейших элементов врожденного иммунитета являются, как известно, нейтрофилы. От функциональной полноценности этих клеток во многом зависит генез, течение и исход мно-

гих патологических состояний. Действие СПС на фагоцитоз нейтрофильных лейкоцитов описано подробно в ряде обзорных работ [26, 27, 92–94]. Из них следует, что возможность фармакологической регуляции фукоиданами функций нейтрофилов открывает перспективы рационального воздействия на эти клетки, а также устойчивость организма к вирусным, бактериальным, грибковым и паразитарным болезням.

Установлено, что полисахариды при взаимодействии с макрофагами усиливают их функциональную активность [26, 74, 82, 94]. Активация макрофагов фукоиданом происходит при связывании его молекул с распознающими «рецепторами-мусорщиками», специфичными для этого полисахарида [95, 96]. Эти рецепторы обеспечивают поглощение макрофагами объектов фагоцитоза (микроорганизмов, поврежденных клеток, липопротеинов-оксидов), а также индукцию клеточного иммунного ответа, включая продукцию провоспалительных цитокинов и оксида азота. Фукоиданы оказывают влияние на кислородзависимые механизмы макрофагов [26, 74, 82]. Инкубирование макрофагов с фукоиданами обеспечивает значительное усиление способности этих клеток к спонтанной продукции свободных радикалов, при этом эффект носит дозозависимый характер [74].

СПС усиливают спонтанную и стимулированную секрецию провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 α , IL-8), продуцируемых преимущественно мононуклеарными фагоцитами, при их исходно нормальных и сниженных функциональных значениях и не изменяют или снижают – при высоких значениях [26, 82, 97].

Повышенная продукция провоспалительных цитокинов может быть механизмом, который обеспечивает влияние этих соединений на развитие воспалительной реакции на ранних этапах инфекционного или атерогенного процессов и вызывает экспрессию молекул адгезии, выход нейтрофилов в воспалительный очаг, активацию нейтрофилов, макрофагов и NK-клеток, усиление фагоцитоза и продукцию супероксидных радикалов фагоцитами, пролиферацию лимфоцитов, а также увеличение синтеза NK-клетками IFN γ .

Значительную роль в ремоделировании тканей, в патогенезе атеросклероза и его осложнений играют металлопротеиназы (MMP) – ферменты, способные разрушать белки внеклеточного матрикса [98]. Фукоиданы могут повышать секрецию MMP-9, индуцированную TNF α в клеточной линии моноцитов человека U937 [98]. NK-клетки, которые относятся к системе врожденного иммунитета, участвуют практически во

всех реакциях иммунной системы [26] и вносят вклад в развитие Th1-иммунного ответа, синтезируя IFN γ , TNF, стимулируют гемопоэз (GM-CSF), усиливают воспалительную реакцию в очаге (IL-8), лизируют клетки, инфицированные внутриклеточными возбудителями, и ингибируют размножение микроорганизмов. Киллерная активность NK-клеток может быть существенно повышена при воздействии стимулирующих агентов, в частности СПС. Группой дальневосточных ученых с нашим участием [26, 82] установлено стимулирующее действие фукоидана из бурой водоросли *F. evanescens* на цитотоксическую активность этих клеточных элементов.

Туморицидный эффект NK-клеток под действием СПС отмечен рядом авторов. Учитывая существенную роль этих клеток во врожденном иммунитете организма и клеточно-опосредованном иммунном ответе, обусловленную способностью продуцировать и секретировать иммунорегуляторные цитокины, лизировать клетки, ингибировать размножение микроорганизмов и уничтожать клетки опухолей, становится очевидным значение усиления их функциональной активности с помощью СПС. Усиление функциональной активности NK-клеток может быть одним из механизмов противовирусного, противоопухолевого, антибактериального и антипаразитарного действия этих биополимеров [99, 100].

Таким образом, способность СПС стимулировать функциональную активность дендритных клеток, нейтрофилов, макрофагов и NK-клеток является механизмом, обеспечивающим развитие раннего неадаптивного ответа – как проявление врожденного иммунитета – на инфекцию с вовлечением широкого круга эффекторных механизмов, направленных на разные этапы патогенеза заболеваний. В такой степени эти механизмы, мы полагаем, имеют отношение и к процессам раннего атерогенеза.

Действие СПС на факторы адаптивного иммунитета. В механизме иммуномодулирующей активности СПС особое значение отводится способности индуцировать синтез и секрецию провоспалительных цитокинов клетками моноцитарно-макрофагального ряда, инициирующих экспрессию молекул адгезии, выход нейтрофилов в воспалительный очаг, активацию нейтрофилов, ускорение пролиферации лимфоцитов, а также увеличение синтеза IFN γ натуральными киллерами [26, 101].

При инкубировании клеток крови с фукоиданами *in vitro* наблюдается повышенная продукция провоспалительных цитокинов [96, 102]. Показано, что способность фукоиданов к индукции синтеза цитокинов в человеческих мо-

ноцитарно-макрофагальных клетках обусловлена связыванием этих соединений с рецепторами-мусорщиками. Активируя моноцитарно-макрофагальные клетки для синтеза, главным образом провоспалительных цитокинов, фукоиданы обеспечивают участие этих клеток в противомикробной и противовирусной защите [103]. С другой стороны [104], в экспериментах *in vivo* на модели пневмококкового менингита при внутривенном введении фукоидана показано снижение уровня TNF α и IL-1 в спинно-мозговой жидкости и увеличение IL-8. В данном случае фукоидан блокирует селектины и тем самым снижает рекрутирование лейкоцитов в цереброспинальную жидкость, а за реализацию продукции TNF α и IL-1 в ликворе при пневмококковом менингите ответственны лейкоциты крови, мигрирующие в очаг воспаления. IL-8 же может продуцироваться локальными клетками в пределах мозга.

На продукцию цитокинов влияет структура СПС и их концентрация [95]. Показано, что фукоидан из фукусовых водорослей стимулирует секрецию TNF α макрофагами, что характеризует его как провоспалительное соединение. В то же время фукоидан из водорослей *Cladosiphon opaturanus* не вызывает такого эффекта. Оба фукоидана имеют (1→3) связанный фукопиранозный скелет, однако отличаются по содержанию сульфатов и структурным сахаром.

Следует отметить, что цитокининдирующие свойства СПС долгое время были слабо освещены в литературе. В 2006 г. Т.С. Запорожец [26] было детально исследовано действие фукоидана, полученного из водоросли *F. evanescens*, на спонтанную и стимулированную митогеном продукцию цитокинов, вырабатываемых преимущественно Th1(IL-2 и IFN γ), Th2 (IL-4) и мононуклеарными фагоцитами (TNF γ , IL-1 α , IL-8) в культуре клеток цельной крови. Известно, что экстракты водорослей и ПС, полученные из них, способны усиливать синтез антител [105–108]. Усиление гуморального иммунного ответа (повышение титров гемагглютининов и гемолитинов в сыворотке крови мышей, иммунизированных эритроцитами барана и получивших фукоидан) под действием фукоидана из водоросли *F. evanescens* показано Т.С. Запорожец [26]. В селезенке мышей наблюдается увеличение как относительного (в перерасчете на 10^6 ядросодержащих клеток), так и абсолютного числа клеток, синтезирующих IgM-антитела. Как парентеральное, так и пероральное введение фукоидана стимулирует гуморальный иммунный ответ [27]. Иные результаты получены Q. Zhang et al. [109], показавшие иммуносупрессивное действие

фукоидана из *L. japonica*, который ингибировал образование IgM- и IgA-антител, а также C3 и C4 компоненты комплемента.

СПС стимулируют не только гуморальный, но и клеточный иммунный ответ [110], что лежит в основе противоопухолевой активности этих биополимеров [96, 111].

Усиление клеточного иммунного ответа под действием фукоиданов из *F. evanescens* отмечено и нашими дальневосточными коллегами [26, 27]. Авторы показали, что СПС действуют на мембранном уровне, модулируя активность ключевых систем сигнальной трансдукции, а также изменяют течение ранних этапов активации иммунокомпетентных клеток, обеспечивающих последующие стадии развития функционального ответа клеток. Однако в литературе есть сведения и об иммуносупрессивном эффекте фукоидана на клеточные факторы адаптивного иммунитета [109, 112], что нельзя признать однозначно решенным.

Противовоспалительные эффекты СПС. Одним из механизмов противовоспалительного действия СПС является блокирование хемотаксиса нейтрофилов в очаге воспаления [113] путем взаимодействия полисахарида с Р-селектином. Способность фукоиданов блокировать Р-селектин-опосредованное воспаление зависит от структуры полисахаридных цепей [12]. Фукоидан блокирует адгезию нейтрофилов на эпителиальных клетках кишечника, связываясь с CD11b/CD18 [114]. Много исследований, посвященных снижению или блокированию хемотаксиса нейтрофилов сульфатированными полисахаридами, проведено на моделях экспериментального артрита, а также субплантарного отека [27, 115–117]. Замечено, что фукоидан с низкой молекулярной массой интенсивнее снижает тяжесть течения артрита, приток нейтрофилов в очаг воспаления и уровень Th1-зависимых коллаген-специфических IgG по сравнению с высокомолекулярным аналогом [116]. Фукоидан из бурой морской водоросли *Lobophora variegata* ингибирует отек лапы крыс Vistar, индуцированный зимозаном, проницаемость сосудов, миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, а также уровень NO в экссудате перитонеальной полости животных [108]. Механизм действия авторы объясняют ингибированием экспрессии индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и циклооксигеназы-2 (COX-2), уровень которых при воспалении значительно повышается. Противовоспалительный эффект (уменьшение субплантарного отека на 80 % при введении каррагинана) характерен и для экстрактов водорослей [118–120], например метанольного экстракта, полученного из зеленой водоросли *Ulva latuca*.

В экспериментах в качестве препарата сравнения использовали известный противовоспалительный препарат аспирин, применение которого уменьшает отек на 60 %. Одним из механизмов противовоспалительного действия фукоидана было значительное подавление продукции медиаторов воспаления – гистамина, серотонина и простагландина. Отмечают, что действие смеси экстрактов из трех разных водорослей (*F. vesiculosus*, *Macrocystis pyrifera* и *L. japonica*) при остеоартрите у людей сопоставимо с действием нестероидных препаратов (выраженность симптомов снижается в среднем на 50 %) [120].

Важнейшим элементом врожденного иммунитета, как было изложено выше, являются макрофаги. Действие СПС на эти клеточные элементы неоднозначно, многочисленные работы (см. предыдущий раздел) свидетельствуют об усилении функциональной активности макрофагов под действием СПС [26, 27, 74, 95, 96, 121]. В других исследованиях [122, 123] показан ингибирующий эффект фукоидана на воспалительные изменения микроглии. После внесения в культуру клеток микроглии фукоидана в них снижалась продукция NO (на 75 %), экспрессия мРНК и белка (на 50 %). О снижении экспрессии индуцибельной INOS и подавлении синтеза NO в макрофагах линии RAW264.7, стимулированных ЛПС, сообщают и другие авторы [124].

Фукоидан избирательно супрессирует AP-1, являющийся, наряду с ядерным фактором NF- κ B, одним из основных элементов в активации транскрипции iNOS-гена, что ассоциируется с противовоспалительной активностью этого биополимера.

Фукоидан, полученный из бурой водоросли *Eclonia cava*, подавляет образование медиаторов воспаления PGE2 и NO за счет ингибирования экспрессии генов iNOS-2 и COX-2 в макрофагах крыс линии RAW264.2, стимулированных ЛПС [119, 123, 124]. Снижение уровня продукции провоспалительных цитокинов IL-6, GM-CSF и хемокинов (MCP-1 и RANTES) клетками эндотелия кровеносных сосудов описано и под действием фукоидана из *F. vesiculosus* [125].

Приведенные литературные данные свидетельствуют об ингибирующем действии СПС на функциональную активность макрофагов, что отражает один из механизмов их противовоспалительного действия.

Противовоспалительный эффект СПС может объясняться также их антикомплементарным действием. Комплемент – важнейший компонент естественного иммунитета. Ингибирующее действие на активность комплемента

было впервые обнаружено у фукоиданов из водоросли *Ascophyllum nodosum* [126]. С.Д. Londin с соавторами, исследуя радиоиммунным методом компоненты комплемента и продукты его активирования после воздействия СПС, пришли к выводу об ингибировании полисахаридами как классического, так и альтернативного путей активации комплемента [126]. Вслед за этим сообщением последовали и другие работы, в том числе и дальневосточных ученых, которые касались фукоиданов из водорослей *F. vesiculosus*, *L. japonica*, *L. cichorioides*, *L. guryanovae* [127]. Нашими коллегами установлено, что наиболее активно ингибируют систему комплемента отрицательно заряженные полисахариды. Высокомолекулярные полисахариды оказывают большее влияние на систему комплемента, чем низкомолекулярные, при этом фукоиданы с высоким содержанием фукозы более интенсивно влияют на реакции активированного комплемента по классическому и альтернативному путям, чем фукоаны с низким содержанием фукозы. Разветвленные фукоаны обладают более сильным антикомплементарным действием по сравнению с линейными структурами [128]. Фукоидан из водоросли *A. nodosum* блокирует белки-компоненты комплемента C2, C4 и в меньшей степени C3, а также препятствует развитию первого этапа классического пути активации комплемента, что обеспечивает противовоспалительный эффект последующих продуктов каскада [129].

В связи с антикомплементарными свойствами СПС из водорослей заслуживают внимания для лечения эндотоксического шока и других иммунопатологических состояний, обусловленных чрезмерной активацией системы комплемента. Противовоспалительная и антикомплементарная активности этих соединений представляются перспективными и по их весьма вероятному влиянию на механизмы атерогенеза, в основе которого, как считают последние годы многие авторы, лежат процессы локального, а может быть, и системного воспаления с вовлечением некоторых иммунных механизмов [126, 129].

Противовоспалительное действие фукоидана опосредовано не только его взаимодействием с селектинами лейкоцитов и эндотелиальных клеток, но и способностью полисахаридов блокировать противовоспалительное действие C1q, являющегося лигандом C1q рецепторов различных клеток, в том числе эндотелиальных [130, 131].

Таким образом, СПС являются эффективными ингибиторами в большей степени классического и в меньшей – альтернативного путей

активации комплемента. СПС могут быть использованы для направленной регуляции активности системы комплемента при физиологических и патологических состояниях.

Обращают на себя внимание сообщения, касающиеся противоаллергического действия СПС. Установлено, что фукоидан из бурой водоросли *L. japonica* подавляет гиперчувствительность к динитрохлорбензолу с одновременным снижением уровня С3 и С4 компонентов комплемента, а также IgG и IgM в сыворотках крови экспериментальных животных [132]. Показано снижение уровня сывороточного IgE при внутрибрюшинном введении фукоидана мышам, сенсibilизированным овальбумином [133]. Угнетение продукции цитокинов, вырабатываемых Th1 (IL-4, IL-5, IL-13), и снижение уровня IgE в сыворотке крови установлено при применении фукоидана с лечебной целью у мышей с аллергическим воспалением легких [103], а также с атопическим дерматитом [134]. Полученные данные дают основание авторам считать возможным применение СПС при лечении воспалительных процессов аллергического генеза.

Одним из важных аспектов действия СПС из водорослей является их способность оказывать антимикробное действие (снижение уровня адгезии) при воспалительных заболеваниях, в частности при хеликобактерной инфекции [135, 136]. Проведенные клинические исследования эффективности фукоидана при хеликобактерной инфекции у людей показали снижение инфицированности после применения фукоидана, в связи с чем предложено использовать этот полисахарид в качестве ингредиента продуктов функционального и диетического питания (Bask et al., 2011).

В последние годы активно изучается пребиотический эффект СПС [137, 138]. В большинстве случаев противовоспалительные эффекты СПС связывают со снижением повышенного уровня IL-6 и других цитокинов, продуцируемых эпителиальными клетками кишечника и поддерживающих хронические воспалительные процессы желудочно-кишечного тракта. Так, *in vitro* на культуре клеток эпителия кишечника мышей СМТ-93 показана способность фукоиданов из водорослей *S. ocatumuranus* и *Kjellmaniella crassifolia* подавлять повышенную продукцию IL-6. При использовании фукоидана из водорослей *S. ocatumuranus* у мышей BALB/c с экспериментальным колитом установлено снижение уровня IL-6, TGF β и миелопероксидазы. Фукоидан из фукусовых водорослей такого действия не оказывал. Эти исследования показывают, что при использовании фукоиданов в

диетическом питании следует обращать особое внимание на вид водорослей, так как не все из них оказывают противовоспалительное действие, а некоторые проявляют прямо противоположный эффект. В экспериментах на животных установлено положительное действие СПС на рост и размножение лактобактерий в кишечнике поросят. Установлено, что у животных, зараженных сальмонеллами и получавших фукоидан, снижено количество патогенных бактерий в содержимом кишечника [138].

Таким образом, можно заключить, что противовоспалительное действие СПС достаточно убедительно показано как на экспериментальных моделях, так и в клинике.

Антиоксическое действие СПС. В последние годы развиваются новые подходы к лечению заболеваний, обусловленных эндосикозом, в частности использование веществ, способных подавлять индуцированную ЛПС гиперэкспрессию провоспалительных цитокинов. Этот эффект реализуется за счет образования макромолекулярных комплексов с ЛПС. Токсический центр молекулы ЛПС – липид А представляет собой потенциальную мишень для биологически активных веществ с антиэндотоксической активностью. Такими свойствами обладают каррагинаны – СПС красных водорослей. Они не имеют аналогов среди других растительных полисахаридов и находят широкое применение в пищевой и фармацевтической промышленности. Каррагинаны – линейные неразветвленные СПС, в которых остатки галактозы связаны чередующимися $\alpha(1\rightarrow3)$ и $\beta(1\rightarrow)$ связями.

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* установлено, что каррагинаны могут взаимодействовать с ЛПС грамотрицательных бактерий, изменяя надмолекулярную организацию, что способствует снижению их токсичности [139]. Экспериментально установлено повышение под влиянием каррагинана ряда показателей врожденного иммунитета при эндотоксинемии [139, 140]. Установлено, что каррагинан препятствует перекисидации липидов в печени животных [141]. Следует также отметить его способность связывать и удерживать ионы металлов, что имеет перспективы использования каррагинанов в составе энтеросорбентов при некоторых отравлениях или заболеваниях, сопровождающихся эндотоксикозом [142]. Несмотря на большое количество литературных источников по исследованию фукоиданов, нами обнаружена лишь единичная работа, посвященная применению фукоидана при экспериментальной эндотоксинемии, датированная 2011 г. [143]. Согласно данным авторов, профилактическое введение фукоидана из

F. vesiculosus способствует увеличению выживаемости животных, получивших летальную дозу ЛПС *E. coli*. Исследуя механизмы действия, авторы установили, что фукоидан оказывает цитопротекторное действие, способствуя восстановлению популяции дендритных клеток. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* установлено, что каррагинаны способны взаимодействовать с ЛПС грамотрицательных бактерий, изменяя надмолекулярную организацию, что способствует снижению их токсичности [139].

Глубокие исследования антиэндотоксического действия фукоидана из бурой водоросли *F. evanescens* проведены Т.А. Кузнецовой, которая показала, что профилактическое введение фукоидана животным с экспериментальной эндотоксемией обеспечивает повышение резистентности мышей к токсическому действию ЛПС. Фукоидан способен влиять на состояние системы иммунитета и гемостаза, а при условиях профилактического введения — ослаблять течение ДВС-синдрома. В диссертации Т.А. Кузнецовой [27] исследовано влияние фукоидана на состояние внутренних органов и микроциркуляцию на модели эндотоксинемии, индуцированной введением ЛПС *Y. pseudotuberculosis*. Результаты проведенных исследований показали, что клинико-морфологические проявления бактериальной эндотоксинемии, вызванной внутрибрюшинным введением ЛПС *Y. pseudotuberculosis*, менее выражены у животных, получивших фукоидан. При этом профилактическое применение фукоидана было более эффективным при его парентеральном введении по сравнению с пероральным. Введение фукоидана способствовало снижению степени микроциркуляторных нарушений и дистрофически-деструктивных изменений в сердце, печени, почках, легких.

Таким образом, как показали исследования Т.А. Кузнецовой [27], применение фукоидана из бурой водоросли *F. evanescens* в эксперименте благоприятно.

Противоопухолевое действие СПС. Влиянию СПС из водорослей посвящено значительное число работ. Несмотря на то что первые публикации о биологической активности фукоиданов относятся к концу прошлого столетия, их противоопухолевые свойства интенсивно исследуются и в последние годы. На сегодняшний день Национальная медицинская библиотека США содержит более 900 работ, посвященных этому вопросу. Из них резюме: сульфатированные полисахариды обладают противоопухолевым действием, проявляя антипролиферативные, антиместатические, проапоптотические и антиангиогенные свойства [12, 144].

Противоопухолевые свойства СПС детерминированы их способностью связываться с широким спектром белков, таких как факторы роста и молекулы клеточной адгезии, что может влиять на пролиферацию и дифференцировку, апоптоз и метастазирование опухолевых клеток. Кроме того, эти соединения могут стимулировать действие факторов врожденного и адаптивного иммунного ответа на опухолевые клетки.

Антипролиферативные свойства фукоиданов исследованы детально [71, 145, 146]. Такой эффект связан со структурными характеристиками полисахаридов: молекулярной массой, содержанием сульфатных групп, моносахаридным составом, типом связи между моносахаридными остатками [147]. Противоопухолевый эффект СПС более выражен при меньшей их молекулярной массе [148] и при большем числе сульфатных групп [149].

Анализ многочисленных литературных источников показал, что СПС из разных видов водорослей и на разных экспериментальных моделях (клетки саркомы 180, лейкемии L-1210, NSCLC, CCL39, HeLa, HepG2, гепатомы QY7703, молочной железы MCF-7. МДА-MB-231 и др.) оказывают выраженное дозозависимое антипролиферативное действие. Однако в отдельных работах есть указания на избирательность действия СПС. Так, в работе S. Fukahori et al. [150] на 15 линиях опухолевых клеток человека установлено, что только на 12 из них фукоидан из бурой водоросли *Okinawa mozuku* подавлял пролиферацию. Полисахарид не оказывал действия на клетки нейробластомы и на две линии карциномы яичника. Близкие результаты получены Z. Jiang et al. [145], которые при исследовании антипролиферативного действия аскофиллана и фукоидана, выделенных из водоросли *Ascophyllum nodosum*, на рост клеточных линий МДСК, Vero, Ptk(1), СНО HeLa и ХС обнаружили значительное цитотоксическое действие биополимеров на клетки линий Vero и ХС. Другие клеточные линии были относительно устойчивы к действию СПС.

В последние годы увеличилось число печатных сообщений и патентов, посвященных проапоптотическому действию СПС [151, 152]. E.J. Kim. et al. [152] исследовали проапоптотическое действие фукоидана на культурах клеток раковой опухоли толстой кишки человека — HT-29 и НСТ116. Механизм действия биополимера оказался связанным с активацией каспаз 8,9,7 и 3, снижением уровня белков IAP (белки, блокирующие митохондриальный и рецепторный пути апоптоза), повышением проницаемости мембран митохондрий и высвобождением цитохро-

ма С и Smac/Diablo (second mitochondria-derived activator of caspase), снижением уровня McI-1 (белок, способствующий выживанию опухолевых клеток и развитию их устойчивости к различным препаратам, в частности, к моноклональным антителам) и повышением экспрессии Fas, DR5 и TRAIL (TNF-зависимый лиганд, селективно индуцирующий апоптоз в различных опухолевых клетках). При этом активация каспаз осуществляется по двум путям: через рецепторный и митохондриальный пути.

Решающими в обеспечении проапоптотического действия СПС могут быть оксидативный стресс, индукция цитокинов, митогенный и адгезивный эффекты [26].

СПС могут препятствовать также метастазированию путем связывания с факторами роста и молекулами клеточной адгезии [12, 153]. Сопоставление противоопухолевого действия девяти фукоиданов из водорослей, собранных в разных регионах, позволило выявить среди них как высокоактивные ингибиторы роста колоний клеток рака кишечника, так и СПС, не проявляющие такого действия [15]. Авторы объясняют эти различия строением главной цепи молекулы биополимера. Возможные механизмы противоопухолевого и антиметастатического действия фукоиданов могут быть связаны с их способностью ингибировать адгезию клеток к экстрацеллюлярному матриксу. Показано, например, что фукоиданы из *A. nodosum* [154] и *Spatoglossum schroederi* [155] уже через 10 мин контакта высокоаффинно связываются с фибронектином — белком зрелой соединительной ткани с выраженными адгезивными свойствами, способствующим адгезии и распространению эпителиальных и мезенхимальных клеток, стимулирующим пролиферацию и миграцию эмбриональных и опухолевых клеток. Антиметастатический эффект фукоидана обусловлен ингибированием гепаринсвязывающего и клеточно-связывающего доменов белка, реорганизацией альфа 5 субъединицы интегрин, а также подавлением экспрессии винкулина [155]. Способность фукоидана связываться с фибронектином зависит от присутствия сульфатных групп в молекуле полисахарида: десульфатированный фукоидан утрачивал способность ингибировать адгезию клеток [155].

СПС обладает антиангиогенным действием, что может быть одним из механизмов противоопухолевых эффектов этих соединений [156]. Блокирование ангиогенеза в опухолях обусловлено подавлением экспрессии и секреции, а также хемотаксической активностью эндотелиального фактора роста сосудов VEGF [156], ин-

дукцией апоптоза [157], ингибированием металлопротеиназ [158], ингибированием экспрессии циклооксигеназы.

СПС проявляют противоопухолевое действие, возможно, также путем влияния на иммунную систему организма. Так, установлено [159], что фукоиданы из водорослей *Sargassum* spp. и *F. evanescens* повышают цитолитическую активность WK-клеток мышей линии C57BL/6уСL, которым в течение четырех дней до введения клеток меланомы В6 или карциномы легких вводили фукоидан в дозе 50 мг/кг. Туморицидный эффект СПС может быть также обусловлен способностью активировать макрофаги [111].

Таким образом, противоопухолевая активность СПС связана с их антипролиферативным, проапоптотическим, антиметастатическим и антиангиогенным действием, а также их стимуляцией НК-клеток, макрофагов и усилением процессов презентации антигенов иммунокомпетентным клеткам.

Антиинфекционное действие СПС. Одним из наиболее актуальных направлений исследования СПС является изучение антиинфекционного потенциала этих биополимеров. Антиадгезивные свойства характерны практически для всех СПС, выделенных как из наземных, так и из морских объектов, в том числе и фукоиданов. Эти соединения эффективно ингибируют контакт патогенов различных таксономических групп с эукариотическими клетками. Антиадгезивные свойства СПС важны с точки зрения практической медицины, поскольку открывают возможность их использования в качестве средств, препятствующих колонизации эпителия слизистых и других тканей человека патогенными микроорганизмами.

Многочисленные работы иллюстрируют противовирусную активность СПС. Сульфатированные полисахариды (фуканы, декстрансульфаты, гепарин, каррагинаны, сульфатированные хитозаны, синтетические поливинил- и полиэтиленсульфаты), а также экстракты водорослей, в которых содержатся СПС, в той или иной степени обладают противовирусной активностью по отношению к различным вирусам (флави-, тога-, арена-, ретро-, ортопоксвирусам, а также семейству герпес-вирусов) [160]. Особое внимание среди них привлекают соединения, ингибирующие размножение ретровирусов [99]. Большинство авторов объясняют подавление HIV-1 инфекции в экспериментах *in vitro* блокированием сульфатированными полисахаридами рецепторов на клетках CD4+ и образованием клеточного синцития [160, 161]. Показана возможность применения СПС в качестве основы

лекарственных препаратов для лечения и профилактики СПИД. СПС оказались эффективны у пациентов с болезнью НАМ/TSP (*myelopathy/tropical spastic paraparesis*), вызванной ретровирусом HTLV-1 [162].

Большое число исследований посвящено противогерпесному действию СПС, выделенных из различных видов водорослей [163, 164]. Так, в работе J. Lee et al. [165] показано ингибирующее действие на вирус *Herpes simplex* одиннадцати натуральных СПС из десяти видов зеленых водорослей и четырех синтетических сульфатированных ксиланов-аналогов 1,3-β-D-ксилана. По данным этих авторов, действие биополимеров ассоциировано не только с подавлением адсорбции, но, что очень важно, с влиянием на поздние этапы внутриклеточной репликации. Следует отметить, что основная масса работ, посвященных этому вопросу, свидетельствует о преимущественном действии СПС на стадию прикрепления вируса к клеткам хозяина. Однако есть наблюдения, касающиеся влияния высоких концентраций СПС на стадию репликации вирусов. Так, СПС, полученные из бурых водорослей *Sargassum horneri* [166] и *S. patens*, подавляют репликацию вируса простого герпеса 2-го типа, действуя более эффективно на стадии адсорбции, а высокие концентрации СПС обладают и вирулицидной активностью. Избирательную противовирусную активность против герпес-вирусов проявляет полисахарид из красной водоросли *Gracillaria corticata*. Противовирусное действие фукоиданов зависит от их структуры [167] и степени сульфатирования [168]. В последние годы появились сообщения о механизмах действия СПС на первый этап герпес-вирусного инфекционного процесса. На культурах клеток показано, что эти соединения блокируют НС-цепи на клеточной поверхности и тем самым препятствуют адгезии вирусных частиц. Адгезия вируса герпеса может быть ингибирована также путем насыщения вирусного гликопротеина 3-0 сульфатированным олигосахаридом, полученным путем ферментативной трансформации гепарина [169].

СПС оказались эффективными при целом ряде других экспериментальных вирусных инфекций. Так, фукоидан из бурой водоросли *Macrocystis pyrifera* ингибировал цитопатическое действие вируса везикулярного стоматита. Сульфатированный экзополисахарид, выделенный из морской микроводоросли *Gyrodinium empydium*, оказался эффективным в экспериментах с вирусом энцефаломиокардита [170], ламбда-карагинан *in vitro* подавлял адсорбцию вируса африканской лихорадки. Скрининг СПС, обла-

дающих антивирусной активностью, позволил установить, что фукоидан ингибирует адсорбцию на клетках *Vero* вируса москитной лихорадки (*Plebovirus* сем. Bunyviridae).

Серия DL-галактанов из красной водоросли *Gymnogongrus torulosus* оказала ингибирующий эффект в отношении вируса Денге [171]. По данным авторов, галактаны, полученные из двух видов красных водорослей, в дозе 0,5–5,6 мг/мл обладают низкой цитотоксичностью и ингибирующим действием, способствуя 50%-му снижению образования бляшек на клетках, однако обработка вирионов препаратами не дала положительного результата. Авторы считают, что галактаны, как и другие СПС, препятствуют адсорбции вирусов на клетках.

В последние годы дальневосточными учеными получены интересные перспективные результаты, касающиеся антивирусного действия фукоиданов. Так, введение фукоидана из *L. japonica* мышам с экспериментальным клещевым энцефалитом защищало 45 % животных при гибели 100 % мышей контрольной группы. Продолжительность жизни в опытной группе составила 30 % ± 10 %, в контрольной – 9,98±0,38 дня [172].

Антивирусное действие фукоидана выявлено по отношению к возбудителю геморрагической лихорадки с почечным синдромом – хантавирусу [173]. Авторами установлено, что фукоиданы ламинариевых водорослей эффективно защищают мышей от хантавируса на начальном этапе развития инфекционного процесса. Снижение числа инфицированных перитонеальных макрофагов у животных в первые 30 мин и 1 ч после заражения связано со способностью этих фукоиданов блокировать проникновение вируса в клетки путем конкурентного взаимодействия с αVβ3-рецепторами (β3-интегрины).

Дальневосточные ученые исследовали противовирусное действие фукоиданов по отношению к вирусу гриппа птиц [174]. Оказалось, что фукоидан из морской бурой водоросли *L. japonica* не обладает цитотоксическим действием на культуру клеток СПЭВ, но характеризуется вирулицидными свойствами в отношении высокопатогенного варианта вируса гриппа А/Н5N1, фукоидан защищает культуры клеток СПЭВ от патогенного действия вируса гриппа в дозе 0,01 ТЦИД₅₀/мл, обладает способностью подавлять продукцию высокопатогенного вируса гриппа на ранних стадиях развития инфекции при использовании профилактической и лечебно-профилактической схем применения полисахарида. Антивирусное действие фукоидана из *L. japonica* по отношению к вирусу гриппа птиц реализует-

ся за счет конкурентных углеводспецифических взаимодействий с гликопротеинами возбудителя, причем существенным для него является распознавание специфических рецепторов галактозы на клетках хозяина.

Известно, насколько опасны прионы для человека и животных. Тем более актуален поиск новых соединений, способных в случае необходимости оказывать профилактическое или лечебное действие. Фукоидан из водоросли *Cladosiphon ocamuranus* оказывает профилактический эффект в эксперименте на мышах, получавших *per os* зараженный прионами материал. Установлено, что введение фукоидана животным на следующий день после заражения задерживает развитие инфекционного процесса на половину времени инкубационного периода по сравнению с контролем [175]. Наибольшее количество фукоидана абсорбировалось из кишечника в кровь [176] и экскретировалось с мочой. СПС, введенные внутривенно и внутрибрюшинно, подавляют репликацию прионов в лимфоретикулярной системе, по которой прионы поступают из кишечника в мозг [177]. Другой возможный механизм действия СПС – полисахариды усиливают выделение прионов через кишечник. Это подтверждает факт детоксикации содержимого кишечника фукоиданами и другими природными полисахаридами и изменение ими спектра кишечной флоры в сторону ее оздоровления. Не было замечено зависимости эффекта фукоидана от примененных доз. Таким образом, в тех случаях, когда есть вероятность заражения прионами, ежедневный прием фукоиданов может дать неплохие результаты [175].

СПС оказывают антибактериальное действие, т.е. проявляют прямое антагонистическое действие по отношению к широкому кругу патогенов, а также препятствуют адгезии микроорганизмов на эукариотических клетках [26, 178]. Все эти данные свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований антивирусного, антибактериального и антипаразитарного действия с целью разработки новых лекарственных средств. Учитывая иммуномодулирующие и антиинфекционные свойства сульфатированных полисахаридов, их можно отнести к поколению новых препаратов с ассоциированной активностью.

Антикоагулянтная и фибринолитическая активность СПС. Следует сразу заметить, что в литературе о биологической активности фукоиданов описание их антикоагулянтных свойств занимает преобладающее место. Степень антикоагулянтного действия фукоиданов тесно связана с их структурой [12, 182, 183]. Антикоагулянтная активность фукоиданов из разных видов бурых

водорослей значительно варьирует от слабо выраженной до высокой. Известна связь между молекулярной массой (м.м.) и антикоагулянтной активностью СПС. Одни исследователи считают, что антикоагулянтная активность фукоидана связана с высокой м.м. [184], другие нижним пределом этой активности считают 20 кДа [185]. Однако в целом авторы заключают, что разные фракции фукоиданов имеют свой оптимум молекулярной массы для проявления антикоагулянтной активности [183, 185].

Установлено также, что антикоагулянтная активность фукоиданов зависит от содержания в них сульфатов. Рядом авторов подтверждена эта связь на хорошо изученных фукоиданах с различным содержанием сульфатов и показано, что десульфатированные фракции фукоиданов малоактивны в коагулологических тестах [186]. Результаты, полученные этими авторами, свидетельствуют также, что фракции, обогащенные сульфатами, но бедные по содержанию уронowymi кислотами, проявляют относительно высокую активность, тогда как фракции с обратным соотношением этих структурных составляющих обладают более слабой антикоагулянтной активностью. Исходя из этих данных можно считать, что потенциальные антикоагулянты – фуконсульфаты с высокой степенью сульфатирования.

Антикоагулянтная активность фукоиданов зависит также от их моносахаридного состава. Однако данные об этом далеко не однозначны. Так, Н.А. Ушакова и др. [187] и N.A. Cumashi et al. [12] при проведении сравнительного исследования антикоагулянтного действия фукоиданов с разной структурой не выявили прямой зависимости от содержания в них сульфатов, фукозы и других сахаров, а также от структуры основной цепи. Более ранние исследования [188] свидетельствуют о том, что в большей степени, чем степень сульфатирования для проявления антикоагулянтных свойств, важно соотношение сульфатов с сахарами; фукоидан, имеющий такое соотношение менее 3, не является антикоагулянтом.

Таким образом, большинство исследований показывают, что для проявления антикоагулянтных свойств фукоиданов важными являются величина молекулярной массы, количество и расположение сульфатных групп, а также моносахаридный состав. Дальневосточные ученые [27, 189, 190] также отмечали, что фукоиданы, выделенные из бурых водорослей *F. evanescens* и *L. cichorioides*, обладают свойствами антикоагулянтов прямого типа действия, они влияют на факторы внутреннего и внешнего каскадов свертывания, а также на конечный этап гемо-

коагуляции — превращение фибриногена в фибрин под воздействием тромбина.

Интересные результаты получила Т.А. Кузнецова [27]. В опытах *in vitro* и *in vivo* она показала, что фукоидан из *F. evanescens* относится к препаратам, влияющим не только на систему гемокоагуляции, но и на систему фибринолиза. Влияние на систему фибринолиза связано с повышением потенциальной активности плазмينا, но, возможно, и путем угнетения активности ингибиторов плазминогена.

Поскольку фукоиданы обладают свойствами антикоагулянтов и активаторов фибринолиза, они имеют большие перспективы занять достойное место среди препаратов этого направления действия.

Таким образом, анализ современной научной литературы показывает, что СПС, полученные из разных видов водорослей, обладают уникальной многокомпонентной биологической активностью, обусловленной их структурными особенностями. Сочетание противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств с антикоагулянтной активностью, а также гиполипидемические и антиоксидантные свойства дают основания к их углубленному изучению в аспекте атерогенеза с перспективой использования в клинике этого распространенного заболевания.

В современной мировой практике известны биопрепараты, по общему действию аналогичные СПС, однако они ограниченно представлены на отечественном рынке и имеют высокую стоимость. В то же время уникальность химических структур СПС, наличие сырьевой базы в дальневосточном регионе, экологически чистые и экономичные технологии производства создают предпосылки для более широкого использования СПС в научных изысканиях и клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васьковский В.Е. Морские макрофиты. Систематика, биохимия, использование // Соросовский образоват. журн. 1998. № 7. С. 51–57.
2. Хотимченко Ю.С., Ковалев О.В., Савченко О.В., Зиганшина О.А. Физико-химические свойства, физиологическая активность и применение альгинатов бурых водорослей // Биол. моря. 2001. Т. 27 (3). С. 151–162.
3. Звягинцева Т.Н., Беседнова Н.Н., Елякова Л.А. Структура и иммуностропное действие 1,3; 1,6-β-В-длюканов. Владивосток: Дальнаука, 2002. 160 с.
4. Шевченко Н.М. Строение, биологическая активность полисахаридов некоторых бурых водорослей и продуктов их ферментативной трансформации: автореф. дис.... канд. хим. наук. Владивосток, 2001.
5. Усов А.И., Смирнова Г.П., Ключкова Н.Г. Полисахариды водорослей. Сообщение 58. Полисахаридный состав тихоокеанской бурой водоросли *Alaria fistulosa* (Alariaceae, Laminariales) // Изв. АН. Сер. хим. 2005. № 5. С. 1245–1249.
6. Усов А.И., Ушакова Н.А., Нифантьев Н.Э. и др. Сульфатированные полисахариды из морских водорослей: структура и биологическая активность // Биомедицинская химия. 2008. № 5. С. 597–606.
7. Усов А.И., Билан М.И. Фукоиданы — сульфатированные полисахариды бурых водорослей // Успехи химии. 2009. Вып.78, № 8. С. 846–852.
8. Berteau O., Mullou B. Sulfated fucans, fresh perspectives: structures, functions and biological properties of sulfated fucans and an overview of enzymes active toward this class of polysaccharide // Glycobiology. 2003. Vol. 13, N 6. P. 29–409.
9. Bilan M.I., Grachev A.A., Ustuzhanina N.E. et al. Structure of a fucoidan from the brown seaweed *Fucus evanescens* // Carbohydr. Research. 2002. Vol. 337. P. 719–730.
10. Zvyagintseva T.N., Shevchenko N.M., Chizhov A.O. Water-soluble polysaccharides of some far-eastern brown seaweeds. Distribution, structure, and their dependence on the developmental conditions // J. Exp. Marine Biol. Ecol. 2003. V. 294. P. 1–13.
11. Bilan M.I., Grachev A.A., Ustuzhanina N.E. et al. A highly regular fraction of a fucoidan from the brown seaweed *Fucus distichus* // Carbohydr. Research. 2004. Vol. 339. P. 511–517.
12. Cumashi A., Ushakova N.A., Preobrazhenskaya M.E. A comparative study of the antiinflammatory, anticoagulant, antiangiogenic and antiadhesive activities of nine different fucoidans from brown seaweeds // Glycobiology. 2007. Vol. 17. P. 541–552.
13. Облучинская Е.Д. Совершенствование способа получения экстракта из шрота фукусовых водорослей // Хим.-фарм. журн. 2004. Т. 38, № 6. С. 36–42.
14. Kusaykin M., Bakunina I., Sova V. et al. Structure, biological activity, and enzymatic transformation of fucoidans from the brown seaweeds // Biotechnology Journal. 2008. Vol. 3. P. 904–915.
15. Имбс Т.И. Полисахариды и низкомолекулярные метаболиты некоторых массовых видов бурых водорослей Дальнего Востока России. Способ комплексной переработки водорослей: автореф. дис. канд. хим. наук. Владивосток, 2010.
16. Имбс Т.И., Шевченко Н.М., Суховерхов С.В. Влияние сезона на состав и структурные характеристики полисахаридов бурых водорослей // Химия природ. соединений. 2009. № 6. С. 661–665.
17. Skriptsova A., Khomenko V., Isakov. Seasonal changes in growth rate, morphology and alginate content in *Undaria pinnatifida* at the northern limit in the Sea of Japan (Russia) // J. Appl. Phycol. 2004. Vol. 16. P. 17–21.
18. Albuquerque I.R.L., Queiros K.C.S., Alves L.G. et al. Heterofucans from *Dictyota mermensis* have anticoagulant activity // Bras. J. Med. Biol. Res. 2004. Vol. 37. P. 167–171.
19. Jothisarawathi S., Babu B., Rengasamy R. Seasonal studies on alginate and its composition II: *Turbinaria conoides* (J.Ag.) Kutz. (Fucales, Phaeophyceae) // J. Appl. Phycol. 2006. Vol. 18. P. 161.

20. Wang J., Zhang Q., Zhang Z. Potential antioxidant and anticoagulant capacity of low molecular weight fucoidan fractions extracted from *Laminaria japonica* // Int. J. Biol. Macromol. 2010. Vol. 46. P. 6–12.
21. Рыженков В.Е., Соловьева М.А., Ремезова О.В., Окуневич И.В. Гиполипидемическое действие сульфатированных полисахаридов // Вопр. мед. химии. 1996. № 2. С. 115–119.
22. Ara J., Qasim R., Vigas S., Ahmad V.U. Hypolipidemic activity of seaweed from Kasachi coast // Phytotherapy Res. 2002. Vol. 16, N 5. P. 479–483.
23. Radhavendran H.R., Sathivel A., Devaki T. Effect of Sargassum polycistum-sulfated polysaccharide extract against acetaminophen-induced hyperlipidemia during toxic hepatitis in experimental rats // Mol. Cell. Biochem. 2005. Vol. 276, N 1-2. P. 89–96.
24. Amano H., Kakinuma M., Coury D.A. et al. Effect of seaweed mixture on serum lipid level and platelet aggregation in rat // Fisheries Science. 2005. Vol. 71, N 5. P. 1160–1166.
25. Godard M., Decorde K., Ventura E. et al. Polysaccharides from the green alga *Ulva rigida* improve the antioxidant status and prevent fatty streak lesions in the high cholesterol fed hamster, an animal model of nutritionally-induced atherosclerosis // Food Chemistry. 2009. Vol. 115, N 1. P. 176–180.
26. Запорожец Т.С. Клеточные и молекулярные механизмы иммуномодулирующего действия биополимеров морских гидробионтов: автореф. дис. д-ра мед. наук. Владивосток, 2006.
27. Кузнецова Т.А. Коррекция иммунитета и гемостаза биополимерами из морских гидробионтов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009.
28. Manikandan Subramanian, Thorp E., Hansson G., Tabas J. Treg-mediated suppression of atherosclerosis requires MyD88 signaling in DCs // J. Clin. Investig. 2013. Vol. 123, N 1. P. 179–188.
29. Gautier E.L., Hubu T., Saint-Charles F. et al. Conventional dendritic cells at the crossroads between immunity and cholesterol homeostasis in atherosclerosis // J. exp. Med. 2009. Vol. 206, N 10. P. 2067–2077.
30. MacRitchie N. et al. Plasmacytoid dendritic cells play a key role in promoting atherosclerosis in apolipoprotein-deficient mice // Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. 2012. Vol. 32, N 11. P. 2569–2579.
31. Беседнова Н.Н., Запорожец Т.С. Противовоспалительные эффекты сульфатированных полисахаридов // Успехи соврем. биологии. 2012. Т. 132, № 3. С. 312–320.
32. Chen D., Wu X.Z., Wen Z.Y. Sulfated polysaccharides and immune response: promotor or inhibitor? // Panminerva Med. 2008. Vol. 50. P. 177–182.
33. Han L.K., Kensaku G., Hiromichi O. Anti-obesity effects of fucoidan prepared from *Cladosiphon okamuranus tokida* (Okinawa-mozuku) // Jap. J. Constitut. Med. 2004. Vol. 66. P. 55–60.
34. Sagawa T.I.H., Kato I. Fucoidan as functional food-stuff. Structure and biological potency // Japan J. Phicol. 2003. Vol. 51. P. 19–25.
35. Душкин М.И. Макрофаги и атеросклероз: патофизиологические и терапевтические аспекты // Бюл. СО РАМН. 2006. № 2. С. 47–55.
36. Chawla A., Repa J.J., Evans R.M., Mangelsdorf D.J. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the x-files // Science. 2001. Vol. 294. P. 1866–1870.
37. Li D.Y., Xu Z., Zhang S.H. Prevention and cure of fucoidan of *L. japonica* on mice with hypercholesterolemia // Food. Sci. 1999. Vol. 20. P. 45–46.
38. Li D.Y., Xu Z., Hyang L.M. et al. Effect of fucoidan of *L. japonica* on rats with hyperlipidemia // Food. Sci. 2001. Vol.22. P.92-95.
39. Li F., Wei X., Zhao X.R. Fucoidan: structure and bioactivity // Molecules. 2008. Vol. 13. P. 1420–3049.
40. Yokota T., Nagashima M., Ghasizade M., Kawanami O., Increased effect of fucoidan on lipoprotein lipase secretion in adipocytes // Life Science. 2009. Vol. 84, N 15-16. P. 523–529.
41. Huang L., Wen K., Gao X., Liu Y. Hypolipidemic effect of fucoidan from *Laminaria japonica* in hyperlipidemic rats // Pharmaceutical Biology. 2010. Vol. 48, N 4. P. 422–426.
42. Wu Q., Rong X., Xing Y., Li S. Regulatory Mechanism of fucoidan for Disorder of lipid metabolism in rat // Traditional Chinese drug. Res and Clinical Pharmacology. 2007. N 6. P. 75–77.
43. Chang J.S., Kim H.J., Bae J.T. et al. Inhibition effects of a *A.auricula-judae* methanol extract on lipid peroxidation and liver damage in benzo(a)pyrene-treated mice // J. Korean Soc. Food Sci Nutr. 1998. Vol. 27. P. 712–717.
44. Hassan S., El-Twab S.A., Hetta M., Mahmoud B. Improvement of lipid profile and antioxidant of hypercholesterolemia albino rats by polysaccharides extracted from the green alga *Ulva laticuca Linnaeus* // Saudi J. of Biological Science. 2011. (в печати).
45. Gurgun M., Ildizli O., Yavuzgil A. et al. The effects of short term statin treatment on left ventricular function and inflammatory markers in patients with chronic heart failure // Int. J. Cardiol. 2008. Vol. 123. P. 102–107.
46. Murata M., Sano Y., Ishihara K., Uchida M. Dietary fish oil and *Undaria pinnatifida* (Wakame) synergistically decrease rat serum and liver triacylglycerol // J. Nutr. 2002. Vol. 132. P. 742–747.
47. Panlasigui L.N., Baello O.Q., Dimantangal I.M., Dumelod B.D. Blood cholesterol and lipid-lowering effects of carrageenan on human volunteers // Asia Pacific J. Clin Nutr. 2003. Vol. 12, N 2. P. 209–214.
48. Пискун Р.П., Пентюк А.А., Серкова В.К. и др. Энтеросорбенты в лечении атеросклероза // Эксп. и клин. фармакол. 1998. Т. 62, № 2. С. 69–74.
49. Dattilo A.M., Khris-Etherton. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis // Am. J. Clin. Nutr. 1992. Vol. 56. P. 320–328.
50. Andersen R.E., Wadden T.A., Bartlett S.J. et al. Relation of weight loss to changes in serum lipids and lipoproteins in obese women // Am. J. Clin. Nutr. 1995. Vol. 62. P. 350–357.
51. Inoue H.T.P. The sulfated polysaccharide Porphyran reduces apolipoprotein B100 secretion and lipid synthesis in HepG2 cells // Biosc. Biotechn. Biochem. 2009. Vol. 73, N 2. P. 447–449.
52. Camara R.B.G. Atividades anticoagulante e antioxidante de extratos brutos ricos em polisaccharideos sulfatados das macroalgas marinhas marrons *Canistrocarpus cervicornis*, *Dictyota mertensii* e *Dictiopteris delicatula* e de heterofucanas de *Canistrocarpus cervicornis* // Natal/RN. 2010.

53. **Kawada T., Takahashi N., Fushiki T.** Biochemical and physiological characteristics of fat cell // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2001. Vol. 47. P. 1–12.
54. **Shi Y., Burn P.** Lipid metabolism enzymes: emerging drug targets for the treatment of obesity // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004. Vol. 3. P. 695–710.
55. **Kim M.J., Chang U.J., Lee J.S.** Inhibitory effects of fucoidan in 3T3-L1 adipocyte differentiation // *Mar. Biotechnol.* 2009. Vol. 5. P. 557–562.
56. **Park M.K., Jung U., Roh C.** Fucoidan from marine brown algae inhibits lipid accumulation // *Mar. Drugs.* 2011. Vol. 9, N 8. P. 1359–1367.
57. **Hetta M., Hassan S., Abdel-Tawab S. et al.** Hypo-lipidemic effect of *Acanthophora spicifera* (red alga) and *Cystoseira trinode* (brown alga) on albino rats // *Iranian J. of Science and Technology. Transaction A.* 2009. Vol. 33, N 4. P. 287–297.
58. **Wong K.H., Sam S.W., Cheung P.C.K. et al.** Changes in lipid profiles of rats fed with seaweed- based diets // *Nutrition Res.* 1999. Vol. 19, N 10. P. 1519–1527.
59. **Майстровский К.В., Запорожец Т.С., Раповка В.Г. и др.** Коррекция липидного обмена у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей сульфатированным полисахаридом из бурой водоросли *Fucus evanescens* // *Тихоокеан. мед. журн.* 2010. № 34. С. 47–50.
60. **Bornham K.J., Masters C.L., Bush A.I.** Neurodegenerative diseases and oxidative stress // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004. Vol. 3. P. 205–214.
61. **Freinbichler W., Bianchi L., Colivicchi M.A.** The detection of hydroxyl radicals in vivo // *J. Inorg. Biochem.* 2008. Vol. 102. P. 1329–1333.
62. **Zhao X., Xue C., Cai Y. et al.** Study of antioxidant activities of fucoidan from *Laminaria japonica* // *Hight. Tech. Lett.* 2005. Vol. 11. P. 91–94.
63. **Zhao X., Chang-Hu X., Ba-Fung U.** Study of antioxidant activity of sulfated polysaccharides from *Laminaria japonica* // *J. Appl. Algal.* 2008. V. 20(4). P. 431–436.
64. **Zhou J., Hu N., Wu Y., Pan Y.** Preliminary studies on the chemical characterization and antioxidant properties of acid polysaccharides from *Sargassum phissiforme* // *J. of Zhejiang Univ. Science B.* 2008. Vol. 9, N 9. P. 721–727.
65. **Wang J., Zhang Q., Zhang Z.** Potential antioxidant and anticoagulant capacity of low molecular weight fucoidan fractions extracted from *Laminaria japonica* // *Int. J. Biol. Macromol.* 2010. Vol. 46. P. 6–12.
66. **Costa L.S., Fidelis G.P., Cordeiro S.L. et al.** Biological activities of sulfated polysaccharides from tropical seaweed // *Biomed. Pharmacother.* 2010. Vol. 64. P. 21–28.
67. **Sullivan A.M., O’Cailaghan Y.C., Gredy M.N. et al.** *In vitro* and *in vivo* cellular antioxidant activities of seaweed extracts prepared from five brown seaweeds harvested in spring from the west coast of Ireland // *Food Chemistry.* 2011. Vol. 126. P. 1064–1070.
68. **Camara R.B., Costa L.S., Fidelis G.P. et al.** Heterofucan from the brown seaweed *Canistrocarpus cervicornis* with anticoagulant and antioxidant activities // *Mar. Drugs.* 2011. Vol. 24. P. 124–138.
69. **Arivuselvan N., Radhiga M., Anantharaman P.** *In vitro* antioxidant and anticoagulant activities of sulfated polysaccharides from brown seaweed (*Turbinaria ornata*) (Turner) J. Agardh // *Asian J. of Pharmaceutical and Boil. Res.* 2011. Vol. 1, N 3. P. 232–239.
70. **Silva I.M.C., Dantas-Santos W., Gomes D.L. et al.** Biological activities of the sulfated polysaccharide from the vascular plant *Halodule wrightii* // *Rev. Bras. Farmacogn.* 2012. Vol. 22, N 1. P. 102–115.
71. **Magalhaes K.D., Costa L.S., Fidelis G.P. et al.** Anticoagulant, antioxidant and antitumor activities of heterofucans from the seaweed *Dictyopteris delicatula* // *Int. J. Mol. Sci.* 2011. Vol. 12, N 5. P. 3352–3365.
72. **Zhang Z., Wang X., Liu X.** Extraction of polysaccharides from five alga and their potential antioxidant activity *in vitro* // *Carbohydr. Polym.* 2010. Vol. 82. P. 118–121.
73. **Kim S., Choi D.S., Jeon T.J. et al.** Antioxidant activity of sulfated polysaccharides isolated from *Sargassum fulvellum* // *Agris Repository Seach results.* 2007. Vol. 23. P. 142–150.
74. **Hwang P., Wu C.H., Gau S.Y. et al.** Antioxidant and immuno-stimulating activities of hot-water extract from seaweed *Sargassum hemiphyllum* // *J. of Marine Science and Technology.* 2010. Vol. 18, N 1. P. 41–46.
75. **Peerapompisal Y.D., Amomlerdpison U., Jamjai T. et al.** Antioxidant and antiinflammatory activities of brown marine alga *Padina mirror Yamada* // *Chang Mai J. Sci.* 2010. Vol. 37. P. 507–516.
76. **Ruperez P., Ahrazem O., Leal J.A.** Potential antioxidant capacity of sulfates from the edible marine brown seaweed *Fucus vesiculosus* // *J. Agr. Food Chem.* 2002. Vol. 50. P. 840–845.
77. **Qi H., Zhang Q., Chen R. et al.** Antioxidant activity of different sulfate content derivatives of polysaccharide extracted from *Ulva pertusa (Chlorophyta) in vitro* // *Int. J. Biol. Macromol.* 2005. Vol. 37. P. 195–199.
78. **Wang J., Liu L., Zhang Q. et al.** Synthesized oversulfated, acetylated and benzoylated derivatives of fucoidan extracted from *Laminaria japonica* and their potential antioxidant activity *in vitro* // *Food Chem.* 2009. Vol. 114. P. 1285–1290.
79. **Майстровский К.В., Запорожец Т.С., Федянина Л.Н. и др.** Влияние иммуномодулятора фукويدана из бурой водоросли *Fucus evanescens* на показатели антиоксидантной системы, липидного и углеводного обмена у мышей // *Тихоокеан. мед. журн.* 2009. № 3. С. 97–99.
80. **Новгородцева Т.П., Эндакова Э.А., Янькова В.И.** Руководство по методам исследования параметров системы «перекисное окисление липидов–антиоксидантная защита» в биологических жидкостях. Владивосток: Изд-во ДВГУ, 2003.
81. **Li Z., Xu.R., Zhou Y. et al.** Effects of fucoidan extracted from brown seaweed on lipid peroxidation in mice // *Acta Nutrimenta Sinica.* 2002. Vol. 4. P. 123–131.
82. **Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н.** Иммуноактивные биополимеры из морских гидробионтов. Владивосток: Изд-во ТИПРО-центра, 2007.
83. **Макаренкова И.Д., Ахматова Н.К., Семенова И.Б. и др.** Сульфатированные полисахариды из морских бурых водорослей–индукторы созревания дендритных клеток // *Тихоокеан. мед. журн.* 2009. № 3. С. 36–39.
84. **Чикилева И.О., Караулов А.В., Анисимова Н.Ю., Киселевский М.В.** Двойственная роль Толл-подоб-

- ных рецепторов в регуляции противоопухолевого иммунитета // Иммунология. 2010. № 1. С. 52–55.
85. **Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A.** A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity // Nature. 1997. Vol. B. 338 (6640). P. 394–397.
 86. **Hansson G.K., Edfeldt K.** Toll to be paid at the gateway to the vessel wall // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005. Vol. 25, N. 6. P. 1085–1087.
 87. **Kumagai Y., Takeuchi O., Akira S.** Pathogen recognition by innate receptors // J. Infect. Chemother. 2008. Vol. 14, N 2. P. 86–92.
 88. **Randhawa A.K., Hawn T.R.** Toll-like receptors: their roles in bacterial recognition and respiratory infections // Expert. Rev. Anti Infect. Ther. 2008. Vol. 6, N 4. P. 479–495.
 89. **Макаренкова И.Д., Народицкий Б.С., Логунов Д.Ю. и др.** Взаимодействие сульфатированных полисахаридов из морских бурых водорослей с Toll-подобными рецепторами на эукариотических клетках линии НЕК293 *in vitro* // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2012. С. 4.
 90. **Kim M.H., Joo H.G.** Immunostimulatory effect of fucoidan on bone marrow-derived dendritic cells // Immunology Letters. 2008. Vol. 115, N 2. P. 138–143.
 91. **Jin J.O., Park H.Y., Xu Q. et al.** Ligand of scavenger receptor class A indirectly induces maturation of human blood dendritic cells via production of tumor necrosis factor- α // Blood. 2009. Vol. 113, N 23. P. 5839–5847.
 92. **Беседнова Н.Н., Запорожец Т.С., Макаренкова И.Д. и др.** Сульфатированные полисахариды водорослей – модификаторы функций врожденного иммунитета при бактериальных, вирусных и паразитарных инфекциях // Успехи совр. биологии. 2011. Т. 131, № 5. С. 503–517.
 93. **Hsu M.J., Lee S.S., Lee S.T. et al.** Signaling mechanisms of enhanced neutrophil phagocytosis and chemotaxis by the polysaccharide purified from *Ganoderma lucidum* // British J. Pharmacol. 2003. Vol. 139. P. 289–298.
 94. **Vetvicka V., Yvin J.C.** Effects of marine β -1,3-glucan on immune reaction // Int. Immunopharmacol. 2004. Vol. 4, N 6. P. 721–730.
 95. **Ермак И.М., Давыдова В.Н., Аминин Д.Л.** Иммуномодулирующая активность каррагинанов из красных водорослей дальневосточных морей // Тихоокеан. мед. журн. 2009. № 3. С. 40–44.
 96. **Mytar B., Gawlika M., Szatanek R. et al.** Induction of intracellular cytokine production in human monocytes/ macrophages stimulated with ligands of pattern recognition receptors // Inflamm. Res. 2004. Vol. 53, N 3. P. 100–1061.
 97. **Hirose Y., Chiba K., Karasugi T. et al.** A functional polymorphism in THBS2 that affects alternative splicing and MMP binding as associated with lumbar-disc herniation. // Am. J. Hum. Genet. 2008. Vol. 82, N 5. P. 1122–1129.
 98. **Jintang S., Feng A., Zhang Y. et al.** Fucoidan increases TNF- α -induced MMP-9 secretion in monocytic cells // Inflamm Res. 2010. Vol. 59, N 4. P. 271–276.
 99. **Ghosh T., Chattopadhyay K., Marschall M. et al.** Focus on antivirally active sulfated polysaccharides: from structure – activity analysis to clinical evaluation // Glycobiology. 2009. Vol. 19. P. 2–15.
 100. **Sun J., Feng A., Zhang Y. et al.** Fucoidan increases TNF- α - induced MMP-9 secretion in monocytic cell line U937 // Inflamm. Res. 2010. Vol. 59. P. 271–276.
 101. **Bhatia S., Sharma A., Sharma K. et al.** Novel algal polysaccharides from marine source: porphyran // Pharmacognosy Reviews. 2008. Vol. 2, N 4. P. 271–276.
 102. **Heinzelmann N., Polk H.C.J., Miller F.N.** Modulation of lipopolysaccharide-induced monocyte activation by heparin-binding protein and fucoidan // Infect. Immun. 1998. Vol. 66. P. 5842–5847.
 103. **Maruyama H., Tamauchi H., Hashimoto M., Nakano T.** Suppression of Th2 immune responses by mecabu fucoidan from *Undaria pinnatifida* sporophylls // Int. Arch. Allergy Immunology. 2005. Vol. 135, N 4. P. 289.
 104. **Ostergard C.** Inhibition of leucocyte entry into the brain by the selection blocker fucoidin decreases interleukin-1 (Th-1) levels but increases Th-8 levels in cerebrospinal fluid during experimental pneumococcal meningitis in rabbit // Infect. Immun. 2000. Vol. 68, N 6. P. 3153–3157.
 105. **Itoh H., Noda H., Amono H.** Antitumor activity and immunological properties of marine algal polysaccharides, especially fucoidan, prepared from *Sargassum thunbergii* of Phaeophyceae // Anticancer Research. 1993. Vol. 13. P. 2045–2052.
 106. **Okai Y., Higashi-Okai K., Ishizaka S. et al.** Possible immunomodulating activities in an extract of edible brown alga, *Hijikia fusiforme* // J. of the Science of Food and Agriculture. 1998. Vol. 76. P. 56–62.
 107. **Araya V., Gupta V.K.** A review on marine immunomodulators // Jnt. J. Pharmacy and Life Sci. 2011. Vol. 2, N 5. P. 751–758.
 108. **Akhtar M., Tariq A.F., Awais M.M. et al.** Studies on wheat bran arabinoxilan for its immunostimulatory and protective effects against avian coccidiosis // J. Applied Toxicology. 2012. Vol. 29, N 1. P. 20–26.
 109. **Zhang Q., Li Z., Zhou G. et al.** Immunosuppressive activities of fucoidan from *Laminaria japonica* // Chinese J. of Oceanology and Limnology. 2003. Vol. 21, N 4. P. 324–328.
 110. **Myers S.P., O'Connor J., Fitton J.H. et al.** A combined phase I and II open label study on the effects of a seaweed extract nutrient complex // Biologics. 2011. Vol. 5. P. 45–48.
 111. **Choi E.M., Kim A.J., Kim Y.O., Hwang J.K.** Immunomodulating activity of arabinogalactan and fucoidan in vitro. // J. Med. Food. 2005. Vol. 8. P. 446–453.
 112. **Ishihara K., Qyamada C., Matsushima R., Muraoka T.** Inhibitory effect of porphyran, prepared from dried “Nori”, on contact hypersensitivity in mice // Biosci. Biotechnol. Biochem. 2005. Vol. 69, N 10. P. 1824.
 113. **Бовин Н.В., Усов А.И., Ушакова Н.А.** Сульфатированные полисахариды как ингибиторы рецепторной активности Р-селектина и Р-селективзависимого воспаления // Вопр. мед. химии. 1998. № 2. С. 135.
 114. **Zen K., liu Y., Cairo Y.D., Parkos C.A.** CD11b/CD18-dependent interactions of neutrophils with intestinal epithelium are mediated by fucosylated

- epithelial cell surface proteoglycans // J. Immunol. 2002. Vol. 169. P. 5270.
115. **Cardoso M.L., Xavier C.A.C., Bezerra M.B.E. et al.** Assessment of zymosan-induced leucocyte influx in a rat model using sulfated polysaccharides // *Planta med.* 2010. Vol. 76, N 2. P. 113–118.
 116. **Park S.B., Chun K.R., Kim I.K. et al.** The differential of high and low molecular weight fucoidans on the severity of collagen-induced arthritis A in mice // *Phytotherapy. Res.* 2010. Vol. 24. P. 1384–1391.
 117. **Siqueira R.C.L., da Silva M.S.J., de Alencar D.B. et al.** *In vivo* anti-inflammatory effect of a sulfated polysaccharide isolated from the marine brown algae *Loxophora variegata* // *Pharm. Biology.* 2011. Vol. 49, N 2. P. 167–174.
 118. **Margret R.J., Kumaresan S., Ravicumar S.** A preliminary study on the anti-inflammatory activity of methanol extract of *Ulva latuca* in rat. // *J. Environ. Biology.* 2009. Vol. 30, N 5. P. 899.
 119. **Kang J.Y., Khan M.N.A., Park N.H. et al.** Antipyretic, analgesic, and anti-inflammatory activities of the seaweed *Sargassum fulvellum* and *Sargassum thunbergii* in mice // *J. Ethnopharmacol.* 2008. Vol. 116. P. 187–192.
 120. **Myers S.P., O'Connor J., Fitton J.H. et al.** A combined phase I and II open label study on the effects of a seaweed extract nutrient complex on osteoarthritis // *Biologics.* 2010. Vol. 4. P. 45–54.
 121. **Leiro J.M., Castro R., Arranz j.A., Lamas J.** Immunomodulating activities of acidic sulphated polysaccharides obtained from the seaweed *Ulva rigida* C. *Agardh* // *Int. Immunopharmacol.* 2007. Vol. 7, N 7. P. 879–888.
 122. **Cui Y.-Q., Zhang L.-J., Zhang T. et al.** Inhibitory effect of fucoidan on nitric oxide production in LPS-activated primary microglia // *Clin. And Exp. Pharm. Physiol.* 2010. Vol. 37. P. 422.
 123. **Yang J.W., Yoon S.Y., Oh S.J. et al.** Nitric oxide synthase // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. Vol. 346, N 1. P. 345–350.
 124. **Kang C.H., Choi Y.H., Choi I.W. et al.** Inhibition of lipopolysaccharide – inducible INOS, COX-2 and TNF α expression by aqueous extract of *Orixa japonica* in RAW 264.7 cells via suppression of NF- κ B activity // *Trop. J. of Pharmaceutical Research.* 2011. Vol. 10, N 2. P. 161–118.
 125. **Kwak K.W., Cho K.S.I., Hahn O.J. et al.** Biological effects of fucoidan isolated from *Fucus vesiculosus* on thrombosis and vascular cells // *Korean J. Hematol.* 2010. Vol. 45, N 1. P. 51–59.
 126. **Blondin C., Fischer E., Boisson-Vidal C., Jozefonvicz J.** Inhibition of complement activation by natural sulfated polysaccharides (fucans) from brown seaweed // *Molec. Immunology.* 1994. Vol. 31, N 4. P. 247–253.
 127. **Назарова И.В., Хотимченко Ю.С., Шевченко Н.М. и др.** Влияние ионных углеводсодержащих биополимеров на активирование комплемента // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2001. Т. 131, № 3. С. 290.
 128. **Clement M.J., Tissot B., Chevotot L. et al.** NMR characterization and molecular modeling of fucoidan showing the importance of oligosaccharide branchind in its anticomplementary activity // *Glycobiology Advance Access.* 2010. Vol. 3. P. 1225–1229.
 129. **Tissot B., Montdargent B., Chevotot L., et al.** Interaction of fucoidan with the proteins of the complement classical pathway // *Biochim. Biophys. Acta.* 2003. Vol. 1651, N 1-2. P. 5.
 130. **Бичучер А.М., Козлов Л.В.** Исследование действия лекарственных веществ на комплемент. Ингибирование связывания субкомпонента C1q с мишенью // *Экспер. и клинич. фармакология.* 2007. Т. 70, № 6. С. 25–28.
 131. **Боромаз Т.А.** Механизмы регуляции системы комплемента человека некоторыми природными факторами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2006.
 132. **Quanbin Z., Zhien L., Gefei Z., Niu X.** Immunosuppressive activities of fucoidan // *Chinese J. Oceanology and Limnology.* 2003. Vol. 21, N 4. P. 324.
 133. **Yanase Y., Hiragun T., Uchida K. et al.** Peritoneal injection of fucoidan suppresses the increase of plasma IgE induce OVA-sensitization // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009. Vol. 387, N 3. P. 435–439.
 134. **Iwamoto K., Hiragun T., Takahagi S.Y. et al.** Fucoidan suppresses IgE production in peripheral blood mononuclear cells from patients with atopic dermatitis // *Arch. Dermatol. Res.* 2010. Vol. 35. P. 86.
 135. **Loke M.F., Lui S.Y., Nag B.L.** Antiadhesive property of microalgal polysaccharide extract on the binding of *Helicobacter pylori* to gastric mucin // *FEMS.* 2007. Vol. 50, N 2. P. 231.
 136. **Lutau N., Nilsson J., Wadstrom T., Ljungh A.** Effect of heparin, fucoidan and other polysaccharides on adhesion of enterohepatic *Helicobacter species* to marine macrophages // *Appl. Biochemistry and Biotechnology.* 2011. Vol. 164, N 1. P. 1–12.
 137. **Ramberg J.E., Nelson E.D., Sinnott R.A.** Immunomodulatory dietary polysaccharides: a systematic review of the literature // *Nutrition J.* 2010. Vol. 9. P. 54.
 138. **Sweeney T., Dillon S., Fanning J. et al.** Evaluation of seaweed-derived polysaccharides on induces of gastrointestinal fermentation and selected populations of microbiota in newly weaned pigs challenged with *Salmonella typhimurium* // *Animal.* 2011. Vol. 165, N 1. P. 85.
 139. **Ермак И.М., Барабанова А.О., Кукарских Т.А. и др.** Природный полисахарид каррагинан как ингибитор токсического действия эндотоксинов грамотрицательных бактерий // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2006. Т. 141, № 2. С. 191–193.
 140. **Соловьева Т.Ф., Красикова И.Н., Ермак И.М.** Природные вещества морского происхождения как потенциальные препараты для терапии грамотрицательного сепсиса и эндотоксического шока // *Вестник ДВО РАН.* 2010. № 5. С. 131–137.
 141. **Хасина Э.И., Сребнева М.Н., Ермак И.М., Малеев В.В.** Влияние каррагинана на неспецифическую резистентность мышей к ЛПС-индуцированной эндотоксемии // *Журн. микробиол.* 2007. № 2. С. 57–60.
 142. **Khotimchenko Yu.S., Khozhaenko E.V., Khotimchenko M.Yu. et al.** Carrageenans as a new source of drugs with metal binding properties // *Marine Drugs.* 2010. Vol. 8, N 4. P. 1106–1121.
 143. **Eun-Ju K., Hong-Gu J.** Fucoidan Enhances the Survival and Sustains the Number of Splenic Dendritic

- Cells in Mouse Endotoxemia // Korean J. Physiol. Pharmacol. 2011. Vol. 15, N 2. P. 89–94.
144. **Boopathy N.S., Kathiresan K.** Anticancer drugs from marine flora: revive // J. Oncology. 2010. Vol. 155, N 18. P. 86–214.
 145. **Jiang Z., Okimura T., Yokose T. et al.** Effects of sulfated fucan, ascophyllan, from the brown *Alga Ascophyllum nodosum* on various cell lines: A comparative study on ascophyllan and fucoidan // J. Biosci Bioeng. 2010. Vol. 110. P. 113–117.
 146. **Park H.S., Kim G.Y., Nam T.J. et al.** Antiproliferative activity of fucoidan was associated with the Induction of apoptosis and autophagy in AGS human gastric cancer cells // J. Food Sci. 2011. Vol. 76. P. T77–T83.
 147. **Liu J.M., Haroun-Bouhedja F., Boisson-Vidal C.** Analysis of the in vitro inhibition of mammary adenocarcinoma cell adhesion by sulphated polysaccharides // Anticancer Res. 2000. Vol. 20. P. 3265–3271.
 148. **Boo H.J., Hyun J.H., Kim S.C. et al.** Fucoidan from *Undaria pinnatifida* induces apoptosis in A549 human lung carcinoma cells // Phytotherapy Research. 2011. Vol. 25, N 7. P. 1082–1086.
 149. **Yang C., Chung D., Shin I.S. et al.** Effects of molecular weight and hydrolysis conditions on anticancer activity of fucoidans from sporophyll of *Undaria pinnatifida* // Int. J. Biol. Macromolec. 2008. Vol. 43. P. 433–437.
 150. **Fucahori S., Yano H., Akiba J. et al.** Fucoidan, a major component of brown seaweed, prohibits the growth of human cancer cell lines in vitro // Molecular Medicine. 2008. Vol. 1, N 4. P. 537–542.
 151. **Athucoral G.G., Ahn G.N., Jee Y.H. et al.** Antiproliferative activity of sulfated polysaccharide isolated from an enzymatic digest of *Ecklonia cava* on the U-937 cell line // J. Applied Phycology. Vol. 21, N 3. P. 307–314.
 152. **Kim E.J., Park S.Y., Lee J.Y., Park J.H.Y.** Fucoidan present in brown algae induces apoptosis of human colon cancer cells // BMC Gastroenterology. 2010. Vol. 10. P. 68–77.
 153. **Вишук О.С., Ермакова С.П., Фам Дюк Тин и др.** Противоопухолевая активность фукоиданов бурых водорослей // Тихоокеан. мед. журн. 2009. № 3. С. 92–96.
 154. **Liu J.M., Bignon J., Haroun-Bouhedja F. et al.** Inhibitory effect of fucoidan on the adhesion of adenocarcinoma cells to fibronectin // Anticancer Res. 2005. V. 25. P. 2129–2133.
 155. **Rocha H.A., Franco C.R., Trindade E.S. et al.** Fucan inhibits Chinese hamster ovary cell (CHO) adhesion to fibronectin by binding to the extracellular matrix // Planta Med. 2005. Vol. 71, N 7. P. 628–633.
 156. **Ye J., li Y.P., Teruya K. et al.** Enzyme-digested fucoidan extracts derived from seaweed Mozuku of *Cladophora novae-caledoniae kylin* inhibit invasion and angiogenesis of tumor cells // Cytotechnology. 2005. Vol. 47. P. 117–126.
 157. **Delma C., Ramalingam K., Pandian V. et al.** Angiogenesis and Invasion: abstract A4; Antagonistic effect of sulfated polysaccharides from *Turbinaria conoides* on tumor cell migration and angiogenesis // Cancer Prevention Res. 2008. Vol. 1. P. 128–134.
 158. **Hlawaty H., Suffce N., Sutton A. et al.** Low molecular weight fucoidan prevents intimal hyperplasia in rat injured thoracic aorta through the modulation of matrix metalloproteinase-2-expression // Biochemical Pharmacology. 2011. Vol. 81. P. 233–243.
 159. **Ale M.T., Mikkelsen J.D., Meyer A.S.** Important determinants or Fucoidan Bioactivity: A Critical Review of Structure-Function Relations and Extraction Methods for Fucose-Containing Sulfated Polysaccharides from Brown Seaweeds // Marine Drugs. 2011. Vol. 9. P. 2106–2130.
 160. **Vo T.S., Kim S.K.** Potential anti-HIV agents from marine resources: an overview // Mar. Drugs. 2010. N 8. P. 2871–2892.
 161. **Adhikari U., Mateu C.G., Chattopadhyay K. et al.** Structure and antiviral activity of sulfated fucans from *Stoechospermum marginatum* // Phytochemistry. 2006. Vol. 67. P. 2477–2482.
 162. **Araya N., Takanashi K., Sato T. et al.** Fucoidan therapy eases the proviral load in patients with human T-lymphotropic virus type-1-associated neurological disease // Antivir. Ther. 2011. Vol. 16, N 1. P. 89–98.
 163. **Spavieri J., Kaiser M., Casey R. et al.** Antiprotozoal, antimycobacterial and cytotoxic potential of some british green algae // Phytotherapy Res. 2009. Vol. 24, N 7. P. 1095–1098.
 164. **Sun J., Feng A., Zhang Y. et al.** Fucoidan increases TNF α -induced MMP-9 secretion in monocytic cell line U937 // Inflamm. Res. 2010. Vol. 59. P. 271–276.
 165. **Lee J.B., Hayashi K., Maeda M., Hayashi T.** Antiherpetic activities of sulfated polysaccharides from green algae // Planta med. 2004. Vol. 70, N 9. P. 813–817.
 166. **Preeprame S., Hayashi K., Lee J.B. et al.** A novel antivirally active fucan sulfate derived from an edible brown alga, *Sargassum hornery* // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). 2001. Vol. 49, N 4. P. 484–485.
 167. **Mandal P., Mateu C.G., Chattopadhyay K. et al.** Structural features and antiviral activity of sulfated fucans from the brown seaweed *Cystoseira indica* // Antivir. Chem. Chemother. 2007. Vol. 18, N 3. P. 153–162.
 168. **Sinha S., Astani A., Ghosh T. et al.** Polysaccharides from *Sargassum tenerimum*: structural features chemical modification and anti-viral activity // Phytochemistry. 2010. Vol. 71, N 2-3. P. 235–242.
 169. **O'Donnell C., Shukla D.** The importance of heparan sulfate in herpesvirus infection // Virologica sinica. 2008. Vol. 23, N 6. P. 383–393.
 170. **Yim J.H., Kim S.J., Ahn S.H. et al.** Antiviral effects of sulfated exopolysaccharide from the marine microalga *Gyrodinium impudicum* strain KG03 // Mar. Biotechnol (NY). 2004. Vol. 6, N 1. P. 17–25.
 171. **Pujol C.A., Estevez J.M., Carlucci M.J. et al.** Novel DL-galactan hybrids from the red seaweed *Gymnogongrus torulosus* are potent inhibitors of herpes simplex virus and dengue virus // Antiviral Chemistry and Chemotherapy. 2002. Vol. 13, N 2. P. 83–89.
 172. **Макаренкова И.Д., Крылова Н.В., Леонова Г.Н. и др.** Протективное действие фукоидана из бурой водоросли *Laminaria japonica* при экспериментальном клещевом энцефалите // Тихоокеан. мед. журн. 2009. № 3. С. 89–92.
 173. **Макаренкова И.Д., Компанец Г.Г., Беседнова Н.Н. и др.** Ингибирующее действие фукоиданов на ад-

- сорбцию вируса Хантаан на модели перитонеальных макрофагов *in vitro* // *Вопр. вирусологии*. 2008. Т. 53, № 3. С. 12–15.
174. Макаренкова И.Д., Дерябин П.Г., Львов Д.К. и др. Противовирусная активность сульфатированного полисахарида из бурой водоросли *Laminaria japonica* в отношении инфекции культур клеток, вызванной вирусом гриппа А птиц (H5N1) // *Вопр. вирусологии*. 2010. № 1. С. 41–43.
 175. Dohura K., Kuge T., Uomoto M. et al. Prophylactic effect of dietary seaweed fucoidan against enteral prion infection // *Antimicrob Agents Chemother*. 2007. Vol. 51, N 6. P. 2274–2277.
 176. Irhimeh M.R., Fitton J.H., Lowenthal R.M. et al. A quantitative method to detect fucoidan in human plasma using a novel antibody // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol*. 2005. Vol. 27. P. 705–710.
 177. Mabbott N.A., MacPherson G.G. Prions and their lethal journey to the brain // *Nat. Rev. Microbiol*. 2006. V. 4. P. 201–211.
 178. Aoun Z.B., Said R.B., Farhat F. Anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial activities of aqueous and organic extracts from *Dictyopteris membranacea* // *Botanica Marina*. 2010. Vol. 53, N 3. P. 265–274.
 179. Castelli R., Cassinerio E., Cassinerio E., Cappellini M.D. Heparin induced thrombocytopenia: pathogenetic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug. Targets*. HYPERLINK “javascript:AL_get(this, ‘jour’, ‘Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.’);” *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug. Targets*. 2007. Vol. 7, N 3. P. 153–162.
 180. Desay U.R. New antithrombin-based anticoagulants // *Medicinal Research Rewvews*. 2004. Vol. 24. P. 151–181.
 181. Ben-Zaken O., Tzaban S., Tal Y. et al. Cellular heparan sulfate participates in the metabolism of prions // *J. Biol. Chem.* HYPERLINK “javascript:AL_get(this, ‘jour’, ‘J Biol Chem.’);” *J. Biol. Chem.* Ben-Zaken. 2003. Vol. 278, N 41. P. 4041–4049.
 182. Costa L.S., Pereira G.F., Telles C.B. et al. Antioxidant and antiproliferative activities of Heterofucans from the Seaweed *Sargassum filipendula* // *Mar. Drugs*. 2011. Vol. 9, N 6. P. 952–966.
 183. Pomim V.K. Review: an overview about the structure-function relationship of marine sulfated homopolysaccharides with regular chemical structures // *Biopolymers*. 2009. Vol. 91. P. 601–609.
 184. Zhang H.J., Mao W.J., Fang F. et al. Chemical characteristics and anticoagulant activities of a sulfated polysaccharide and its fragments from *Monostroma latissimum* // *Carbohydrate Polymers*. 2007. Vol. 71, N 3. P. 428–434.
 185. Nishino T., Nagumo T. Sugar constituents and blood – anticoagulant activities of fucose-containing sulfated polysaccharides in nine brown seaweed species // *Nippon Nogekagaku Kaishi*. 1987. Vol. 61. P. 361–363.
 186. Croci D.O., Cumashi A., Ushakova N.A. et al. Fucans, but not Fucomannoglucuronans, Determine the Biological Activities of Sulfated Polysaccharides from *Laminaria saccharina* Brown Seaweed // *Published online*. 2011. February 28. doi: 10.1371/journal.pone.0017283 HYPERLINK “http://dx.crossref.org/10.1371/journal.pone.0017283” 10.1371/journal.pone.0017283.
 187. Ушакова Н.А., Морозевич Г.Е., Устюжанина Н.Е., Билан М.И., Усов А.И., Нифантьев Н.Э., Преображенская М.Е. Антикоагулянтная активность фукоиданов из бурых водорослей // *Биомед. химия*. 2008. Т. 54, вып. 5. С. 597–606.
 188. Nishino T., Aizu Y., Nagumo T. The relationship between the molecular weight and the anticoagulant activity of two types of fucan sulfates from the brown seaweed *Ecklonia kurome* // *Agric. Biol. Chem*. 1991. Vol. 55. P. 791–803.
 189. Кузнецова Т.А., Беседнова Н.Н., Мамаев А.Н. и др. Антикоагулянтная активность фукоидана из бурой водоросли Охотского моря *Fucus evanescens* // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2003. Т. 136, № 11. С. 53–39.
 190. Дрозд Н.Н., Толстенков А.С., Мигаль И. и др. Фармакодинамические параметры антикоагулянтов на основе сульфатированных полисахаридов из морских водорослей // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2006. Т. 142, № 11. С. 537–540.

BIOLOGICAL ACTIVITY OF SULFATED POLYSACCHARIDES OF SEA SEAWEED

S.P. Kryzhanovskiy, T.S. Zaporozhets, N.N. Besednova

The present review is devoted to the analysis of the properties of sulfated polysaccharides from brown algae that determine their applicability in the treatment of cardiovascular diseases. These compounds have antilipidemic, antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulatory effect. Sulfated polysaccharides are structurally diverse and heterogeneous, which makes studies of their structures challenging, and may also have hindered their development as therapeutic agents to date. The production of a standardized commercial product based on algal sulfated polysaccharide constituents will be a challenge since their structural and pharmacological features may vary depending on species and on location and time of harvest. In this regard, currently sulfated polysaccharides are used as parapharmaceutical agents in combination with the main treatment.

Keywords: sulfated polysaccharides of sea seaweed, fucoidan, dyslipidaemias, antioxidant status, immune system.

Статья поступила 20 ноября 2012 г.