

# Полисахариды морских водорослей в коррекции нарушений, связанных с метаболическим синдромом

\*Н. Н. БЕСЕДНОВА<sup>1</sup>, С. П. КРЫЖАНОВСКИЙ<sup>2</sup>, Т. Н. ЗВЯГИНЦЕВА<sup>3</sup>, Е. В. ПЕРСИЯНОВА<sup>1</sup>, И. А. КОРНЕЕВА<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Владивосток

<sup>2</sup> Дальневосточный Федеральный университет, Владивосток

<sup>3</sup> Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

<sup>4</sup> Медицинское объединение Дальневосточного отделения Российской академии наук, Владивосток

## Polysaccharides of Marine Algae in the Correction of Disorders Associated with Metabolic Syndrome

\*N. N. BESEDNOVA<sup>1</sup>, S. P. KRYZHANOVSKIY<sup>2</sup>, T. N. ZVYAGINTSEVA<sup>3</sup>, YE. V. PERSIYANOVA<sup>1</sup>, I. A. KORNEEVA<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok

Eastern Federal University, Vladivostok

<sup>3</sup> G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Vladivostok

<sup>4</sup> Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok

В настоящем обзоре представлена информация о влиянии сульфатированных полисахаридов (СПС) из морских водорослей на компоненты метаболического синдрома (ожирение, липидный обмен, диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь) и возможности коррекции нарушений, обусловленных с этим состоянием, а также с социально-значимыми заболеваниями, связанными с ним. Исследований эффективности этих соединений, проведённых в клинических условиях, мало, хотя по фармакологическому действию (антидислипидемическому, иммуномодулирующему, противовоспалительному, сахароснижающему и пр.) они сопоставимы с лекарственными препаратами (в частности, со статинами), а по безопасности для здоровья, как правило, превосходят их. Авторы обращают внимание на то, что СПС из морских водорослей могут быть основой для создания лекарственных препаратов, БАД к пище, а также продуктов функционального питания для пациентов с метаболическим синдромом.

*Ключевые слова: метаболический синдром, коррекция, полисахариды морских водорослей, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, дислипидемия, ожирение.*

This review provides information on the effects of sulfated polysaccharides (SPS) derived from algae on the components of the metabolic syndrome (obesity, lipid metabolism, type 2 diabetes, hypertension) and the possibility of correcting disorders associated with this condition, as well as socially significant diseases associated with it. There are few studies of the effectiveness of these compounds conducted in a clinical setting, although in terms of their pharmacological action (antidyslipidemic, immunomodulatory, anti-inflammatory, hypoglycemic, etc.) they are comparable with medications (with statins, in particular), as for health safety, they are most commonly superior to those medications. The authors draw attention to the fact that seaweed-derived SPS can be the basis for the creation of medications, dietary supplements, as well as functional foods for patients with metabolic syndrome.

*Keywords: metabolic syndrome, correction, algae polysaccharides, diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, obesity*

## Введение

Проблема метаболического синдрома (МС) относится к наиболее актуальным в современной медицине. Его обязательными составляющими являются инсулинорезистентность и/или сахарный диабет 2-го типа (СД-2), абдоминальное ожирение, артериальная гипертоническая болезнь (ГБ) и дислипидемия (ДЛП). Пристальное внимание эндокринологов, кардиологов, а также врачей общей практики к этому состоянию обусловлено

возрастом [1,2]. На I Международном конгрессе по преддиабету и МС последний определён как «пандемия XXI века» [3].

Хотя причины, симптоматика и физиология компонентов МС исследованы достаточно хорошо, вопрос лечения этого опаснейшего состояния остается нерешённым. В связи с этим постоянно идёт поиск новых терапевтических стратегий, в том числе активно изучаются возможности получения новых безвредных лекарственных препаратов и биологически активных добавок (БАД) к пище из морских гидробионтов, которые способны действовать на все или большую часть компонентов МС одновременно.

Реализация этих направлений возможна при использовании средств, обладающих многокомпонентным действием. Такими соединениями являются сульфатированные полисахариды (СПС)

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: 690087 г. Владивосток, Сельская, 1. НИИ ЭИМ им. Г. И. Сомова широким распространением МС — до 20% в популяции. При этом число пациентов с МС на планете катастрофически увеличивается с каждым годом. По разным данным, распространённость МС в западных странах составляет 25—35% населения, увеличиваясь с

бурых, красных и зелёных водорослей — фукоиданы, ульваны, каррагинаны, разностороннему исследованию которых посвящены многочисленные литературные источники. Сульфатированные полисахариды водорослей — это истинно морские полисахариды, аналогов которых на суше нет. Интерес к этим веществам в мире чрезвычайно высок в силу их разнообразных биологических эффектов и практически полного отсутствия токсичности [4]. Поливалентность действия СПС обусловлена тем, что они являются природными миметиками гепарансульфат-гликозаминогликанов, имитирующими действие эндогенных факторов и регулирующих функции систем макроорганизма через важные ключевые рецепторы ферментов и клеток [5]. Широкий спектр биологической активности этих биополимеров позволяет отнести их к «поливалентным биомодуляторам». СПС, например, фукоиданы (СПС бурых водорослей) проявляют бифункциональный эффект, выступая в качестве как промоторов, так и ингибиторов биологических реакций, в том числе связанных с реализацией воспаления [6, 7]. В значительной степени бифункциональность СПС определяется молекулярной массой, структурой молекул, гетерогенностью сульфатных сайтов, положением сульфатных групп и организацией сульфатированных доменов. Нужно отметить, что фукоиданы составляют семейство полисахаридов, чрезвычайно разнообразных по структуре. Эти полисахариды, выделенные из разных водорослей, отличаются друг от друга моносахаридным составом, типом гликозидных связей, наличием разветвлений от основной цепи, молекулярной массой. Они могут быть не только в разной степени и в разных положениях сульфатированы, но в разной степени ацетилированы. Имеются сообщения, что ацетаты также могут влиять на биологическую активность фукоиданов [8].

Несмотря на такое структурное разнообразие, фукоиданы не токсичны, не имеют побочных эффектов и способны оказывать системное действие [9]. Обладая антиоксидантными свойствами, они защищают липопротеины низкой плотности (ЛПНП) от окисления в процессе их транспорта в сосудистом русле и оказывают гепатопротекторное действие, предупреждая развитие цитолитического синдрома [10]. В то же время необходимо сказать о том, что, как правило, если речь идет о фукоиданах, то их выделяют вместе с трудно отделяемыми полифенолами. Как показали исследования Т. I. Imbs и соавт. [11] именно за счёт этих соединений проявляется их антиоксидантная активность. СПС без полифенолов такой активностью не обладают.

В настоящем обзоре проведён анализ материалов, охватывающих многочисленные полезные эффекты СПС морских водорослей (бурых, зелё-

ных, красных), которые без неблагоприятных побочных эффектов могут купировать нарушения, связанные с МС.

### Сульфатированные полисахариды и ожирение

В 1989 г. N.M. Kaplan выделил абдоминальное ожирение (висцеральную или абдоминальную форму) как важнейший этиологический фактор формирования инсулинорезистентности и, объединив его с тремя основными клиническими последствиями данного метаболического нарушения (СД-2, артериальной гипертензией и гипертриглицеридемией), ввел понятие «смертельный квартет» [12]. Этим он подчеркнул, что наличие подобного сочетания существенно повышает смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Большинство учёных, говоря о лечебной тактике при МС, констатируют, что при этом состоянии необходимо начинать с лечения абдоминального ожирения как первого и основного проявления метаболического синдрома. Помимо депонирования энергии, жировая ткань является эндокринным органом, и нарушения её нормальной функции приводят к системным последствиям. Процессом, определяющим количество жировых клеток, является адипогенная дифференцировка.

СПС из морских гидробионтов оказывают положительные эффекты в качестве средств, снижающих массу тела пациентов. Было показано, например, что применение низкомолекулярного фукоидана (250—500 мг/кг *per os* ежедневно в течение 6 нед.) на мышцах db/db (фенотип мышей линии db/db, с отсутствием рецепторов к лептину, характеризующийся ожирением, бесплодием, задержкой роста тела, гиперинсулинемией и пр.) позволяет снизить массу белой жировой ткани в организме животных в течение 14—42 дней после начала лечения. Одновременно наблюдалось снижение в крови уровня триглицеридов (ТГ), ЛПНП и общего холестерина (ОХС). В этих же экспериментах авторы обнаружили снижение толерантности к глюкозе, что они объясняют повышением в сыворотке крови адипонектина [13], который рассматривается как независимый предиктор метаболического синдрома и фактор высокого риска развития кардиоваскулярной патологии. Под действием полисахарида наблюдалось уменьшение размеров, но не числа жировых клеток (более мелкие адипоциты свидетельствуют об уменьшении количества жира в организме). Фукоидан и метморфин (одна из групп животных, находившихся на диете с высоким содержанием жира, получала этот лекарственный препарат) стимулировали активацию АМФ-активируемой протеинкиназы — ключевого регулятора энергетического баланса клеток, активация которого приводит к снижению тонуса сосудов.

Большой интерес представляют работы К. J. Kim и соавт. [14—16], в которых представлены результаты экспериментальных исследований влияния СПС на адипогенез. По их данным [14], после обработки 3T3-L1 преадипоцитов фукоиданом в дозах 100 и 200 мкг/мл адипогенез снижается, соответственно, на 32,8 и 39,7% ( $p < 0,05$ ). Ингибировалась также экспрессия адипогенных генов: aP2 гена — на 6,2 и 27,2%, соответственно; ACC гена — на 22,2 и 38,2%, соответственно, и PPAR $\gamma$  — на 44,2 и 69,4% по сравнению с контролем.

Следует заметить, что PPAR $\gamma$  — ядерный рецептор, относящийся к семейству PPAR и активирующий пролиферацию пероксисом, лиганды которого (например, тиазолидиндионы) используются в терапии СД-2 и МС и являются агонистами этого рецептора [17]. PPAR — рецепторы контролируют, кроме того, обмен углеводов, жиров и белков в клетке, процессы клеточной дифференцировки и апоптоза. Фукоидан подавляет аккумуляцию жира в адипоцитах, снижал экспрессию генов адипогенеза и усиливал липолиз. В этом же исследовании авторы наблюдали изменение параметров и другого компонента МС. Под действием фукоидана снижалось на 51% инсулин-индуцированное поглощение клетками радиоактивно меченой [3H]2-дезоксид-глюкозы. Авторы доказали, что полисахарид ингибирует раннюю активацию p38 митоген-активируемых протеинкиназ (p38MAPKs), внеклеточных сигнальных регулирующих киназ (ERK) и JunN-концевой киназы (JNK). Таким образом, фукоидан способен подавлять адипогенез в 3T3-L1 преадипоцитах по MAPK-сигнальному пути. В другой работе [15] эти авторы показали, что фукоидан, полученный из спорофилл бурой водоросли *Undaria pinnatifida*, может быть эффективным средством для лечения ожирения. В экспериментах ими было показано, что в адипоцитах 3T3-L1 под действием полисахарида снижались накопление липидов, экспрессия генов провоспалительных цитокинов и реактивных форм кислорода. В работе 2014 г. авторы убедительно показали, что применение фукоидана позволяет снизить массу тела и количество эпидидимального жира у мышей, получавших диету с высоким содержанием липидов [16]. У этих же животных отмечено положительное влияние фукоидана на липидный профиль сыворотки крови: снижение уровня ОХС, ЛПНП и ТГ.

Ближние результаты получены с полисахаридами зелёных водорослей — ульванами [18]. В данном случае авторы использовали неочищенные водные экстракты водоросли *Ulva lactuca*. У крыс с экспериментальным диабетом эти соединения снижали уровни ЛПНП и ТГ и повышали ЛПВП, снижали уровни альфа-амилазы и мальтазы, что сопровождалось значительным уменьшением в

крови глюкозы.

Обсуждая вопрос о возможностях использования биологически активных веществ (БАВ) из гидробионтов, в том числе СПС, для борьбы с ожирением, С. Wan-Lou и Р. Siew-Moi [19] пришли к заключению, что такие соединения при длительном применении в составе продуктов функционального питания, как часть ежедневного рациона, могут иметь долгосрочный физиологический эффект в виде постепенного снижения массы тела.

## Сульфатированные полисахариды и липидный обмен

Одним из важных компонентов МС является нарушение липидного обмена. Основное изменение липидного состава плазмы крови при МС в классическом понимании включает, прежде всего, гипертриглицеридемию, повышение уровня ЛПНП, а также снижение уровня ЛПВП. Большое значение в патогенезе МС и его осложнений имеют свободнорадикальные процессы. Именно окисленно-модифицированные ЛПНП являются причиной формирования атеросклеротической бляшки и развития коронарного атеросклероза.

Морские водоросли и выделенные из них СПС являются очень эффективными корректорами липидных нарушений. Мы не останавливаемся на многочисленных работах, освещающих выраженное липидкорректирующее действие экстрактов водорослей, поскольку эти гидробионты содержат большое число БАВ различной химической природы, многие из которых оказывают аналогичные эффекты. Наша задача — показать потенциальные возможности СПС морских водорослей в коррекции основных нарушений, составляющих метаболический синдром.

Экспериментальные исследования и клинические наблюдения доказывают, что полисахариды из бурых, зелёных и красных морских водорослей снижают такой важный фактор риска ССЗ, как уровень ОХС в сыворотке крови [20, 21].

Механизм действия СПС связан со снижением пикового уровня глюкозы и инсулина, влияющих на ферменты липогенеза, после принятия пищи. Полисахариды повышают вязкость химуса, а также связывают желчные кислоты. Вследствие усиленного синтеза в печени новых порций желчных кислот происходит снижение уровня ОХС в крови. Усиливается фекальная экскреция желчных кислот, что приводит к их дефициту, усиливает катаболизм ХС в печени и уменьшает концентрацию ЛПНП. Короткоцепочечные желчные кислоты ингибируют глицерол-3-фосфатацилтрансферазу и синтазу жирных кислот и тем самым подавляют синтез *de novo* ТГ и жирных кислот [22].

При экспериментальной гиперлипидемии *in*

*vivo* показана способность фукоидана из водоросли *Laminaria japonica* значительно снижать уровень ОХС, ТГ и ЛПНП и увеличивать содержание в сыворотке крови ЛПВП, нормализовать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также предотвращать появление гиперхолестеринемии у животных. Результаты немногочисленных клинических испытаний фукоидана у пациентов с гиперлипидемией также свидетельствуют о гиполлипидемических свойствах данного полисахарида [23].

СПС усиливают секрецию липопротеинлипазы (ЛПЛ) в культуре адипоцитов [24]. Этот фермент, относящийся к классу липаз, расщепляет ТГ самых крупных по размеру и богатых липидами липопротеинов плазмы крови — хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Установлено, что фукоидан индуцирует секрецию кофактора ЛПЛ, аполипопротеина С-II (АпоС-II). В клетках, обработанных фукоиданом, экспрессия гена этого фермента повышалась в зависимости от времени воздействия, количество его также увеличивалось. Фукоидан действовал подобно гепарину, высвобождая ЛПЛ, усиливая внутриклеточный транспорт и снижая деградацию фермента в среде.

Фукоидан повышал активность ЛПЛ у АроЕ-дефицитных мышей, одновременно уменьшая интенсивность воспалительного процесса и снижая показатели окислительного стресса [25]. Включение фукоидана в рацион животных, находившихся на диете с высоким содержанием жира, значительно уменьшало массу печени и белой жировой ткани, уровень ОХС, ТГ, глюкозы, толщину бляшек, снижало ПОЛ и накопление пенистых клеток в аорте, а также повышало активность ЛПЛ в белой жировой ткани, оказывая, таким образом, антисклеротическое действие [25].

Фукоидан повышает активность не только ЛПЛ, но также уровень печёночного липопротеина и активность лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ) — фермента, превращающего свободный холестерин ЛПВП в эфиры холестерина, являющиеся его более гидрофобной формой [26]. В силу высокой гидрофобности, холестерин, превращенный в эфиры ХС, перемещается с поверхности липопротеина в ядро, освобождая место на поверхности частицы для захвата нового свободного ХС. Эта реакция является чрезвычайно важной для процесса очищения периферических тканей от ХС (обратного транспорта холестерина). Таким образом, фукоидан способен регулировать дислипидемию, вероятно, путём ограничения абсорбции липидов (ХС и желчных кислот), активировать метаболические ферменты (ЛПЛ, HSL, ЛХАТ) и повышать экспрессию рецепторов ЛПНП на клетках печени.

В 2011 г. появилось сообщение об ингибиру-

ющем эффекте фукоидана на аккумуляцию липидов путём регуляции уровня гормончувствительной липазы (HSL), которая является ограничивающим ферментом, обеспечивающим гидролиз ТГ жирных кислот [27]. Накопление липидов под действием фукоидана снижалось на 16,5% при дозе фукоидана 100 мкг/мл и на 52,2% — при дозе 200 мкг/мл. Одновременно было отмечено снижение уровня ТГ в адипоцитах на 86% по сравнению с контролем. Эти исследования свидетельствуют о том, что фукоидан может индуцировать липолиз в адипоцитах путём усиления экспрессии HSE и фосфорилированной HSE (pHSE). Эти же авторы при использовании меченой глюкозы установили, что фукоидан ингибирует накопление липидов и снижение уровня глюкозы в крови. Инсулининдуцированное повышение глюкозы снижалось фукоиданом в дозе 200 мкг/мл (снижение составило 51%) и цитохромином В, который служил положительным контролем. В дифференцированных адипоцитах, обработанных полисахаридом в дозе 200 мкг/мл, уровень HSE и pHSE примерно в 1,47 и 1,59 раза был выше в сравнении с контролем, т. е. фукоидан может индуцировать липолиз путём повышения уровня белков HSE и pHSE.

Значительную роль в липидснижающем действии СПС играют молекулярная масса и содержание сульфатных групп [28]. На эффективность полисахаридов при гиперлипидемии влияет также метод выделения этих соединений и режим применения [29].

В литературе представлены лишь единичные сообщения о клиническом применении СПС с целью коррекции липидного обмена. Так, липидснижающее действие каррагинана, СПС из красных водорослей, было показано при включении его в рацион питания 20 добровольцам в течение 8 нед с перерывом в две недели [30]. Уровень ОХС в сыворотке крови снижался при этом с 5,44 ммоль/л до 3,64 ммоль/л; ТГ — с 1,28 ммоль/л до 0,87 ммоль/л; уровень ЛПВП повышался с 1,25 ммоль/л до 1,65 ммоль/л. У пациентов, получавших каррагинан, несколько снизилась масса тела. Авторы объясняют это связыванием желчных кислот и ХС в тонком кишечнике, что приводит к стимуляции образования их в печени за счёт ХС, поступающего в этот орган в виде атерогенных липопротеидов [23]. В свою очередь, снижение уровней ОХС и ЛПНП в крови способствует поступлению в кровь ХС из тканей, в том числе, из артерий. Каррагинан обладает способностью поглощать воду, в связи с чем увеличивается объём содержимого кишечника и его вязкость. Повышение объёма и вязкости кишечного содержимого и снижение темпа переваривания и абсорбции приводят к медленному снижению диффузии ферментов и объёма нутриентов, включая ХС, что до-

кументируется как холестеринснижающий эффект каррагинана. Авторы рекомендуют добавлять в пищу каррагинан для снижения ОХС в крови. Положительное влияние каррагинана на липидный обмен у пациентов с ДЛП отмечено и дальневосточными учёными [6, 20, 31].

В наших исследованиях [6] на 320 пациентах с ДЛП было показано, что гиполипидемическое действие комбинации полисахаридов бурой водоросли (фукоидана и альгината) реализуется путём постепенного снижения ОХС, ЛПНП, ТГ до уровня контроля. При этом эффективность комплекса была сопоставимой с таковой аторвастатина в суточной дозе 10 мг. Атерогенные свойства крови (снижение коэффициентов: ХС не ЛПВП и коэффициента атерогенности (КА); повышение ХС ЛПВП-отношение) уменьшаются, вследствие снижения окисленных ЛПНП и улучшения липидтранспортной системы крови. Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов наблюдается более значительная коррекция липидного спектра СПС ульваном из зелёной водоросли *Ulva fasci- ata*, чем при использовании флувастатина [21].

Приведённые материалы свидетельствуют о том, что СПС способны корригировать липидный обмен у пациентов с МС. По мнению S. Patel [32], СПС морских водорослей представляют собой идеальный вариант средств для эффективного снижения и коррекции липидных аномалий при МС.

### Сульфатированные полисахариды и сахарный диабет

По последним данным, численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2015 г. достигла 415 млн человек [33]. Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии СД являются его системные сосудистые осложнения — нефропатия, ретинопатия, поражения магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей. Именно эти осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД.

Согласно современным представлениям, в основе СД-2 лежат два основных патогенетических механизма, которые являются перспективными мишенями для лекарственных воздействий: инсулинорезистентность (ИР) периферических тканей (мышечной, жировой, печёночной) и снижение секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. При этом у большинства больных СД-2 ведущим патогенетическим фактором является ИР.

Назначение пациентам с СД только сахароснижающих препаратов не позволяет одновременно охватить несколько ключевых дефектов патогенеза, а, следовательно, добиться целевых показателей гликемии и предотвратить развитие сосудистых осложнений этого заболевания. В связи с этим в

данном разделе представлены литературные материалы последних лет о потенциальных возможностях СПС морских водорослей одновременно воздействовать на несколько ключевых дефектов патогенеза СД-2: уровень инсулина в крови, толерантность к глюкозе, продукцию «-амилазы и «-глюкозидазы, а также окислительный стресс.

Полисахаридные компоненты экстрактов водорослей и, прежде всего, СПС, оказывают выраженное антидиабетическое действие. D. Zhang и соавт. [34] при помощи различных экстрактов выделили полисахаридные компоненты экстрактов из различных морских водорослей. Из компонента А (м.м. 30000—1000 Da) колоночной хроматографией были получены компоненты А1—А6, и из компонента В (м.м. 40000—1000 Da) — компоненты В1—В6. Исследования проводили на клеточной линии RIN-5F, секретирующей инсулин и полученной из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы крыс с экспериментальным диабетом. Контролем являлись интактные животные и крысы, получавшие глибенкламид (официальное антидиабетическое средство). Результаты показали, что полисахаридные компоненты А1, А4, А5 и В5 значительно стимулировали секрецию инсулина клетками. При этом их эффект был сопоставим с действием глибенкламида. Амилин — ингибитор глибенкламида, не подавлял активность полисахаридных компонентов, что указывает на различный механизм действия лекарственного препарата и полисахаридов, которые авторы характеризуют как перспективные средства против диабета и основу для создания новых противодиабетических средств, однако подчёркивают, что необходимы многосторонние исследования механизмов действия полисахаридов водорослей [34].

Наиболее выраженный антидиабетический эффект вызывают фукоиданы низкой молекулярной массы [16].

В работах авторов обзора и К. В. Майстровского и др. [35] определено влияние фукоидана из водоросли *FUCHS evanescens* на уровень глюкозы в крови на модели аллоксанового диабета у мышей. Через 3 нед. после введения аллоксана у мышей регистрировался экспериментальный сахарный диабет, который характеризовался увеличением уровня глюкозы (11,8±1,1 ммоль/л) в крови по сравнению с интактными животными (7,7±0,2 ммоль/л,  $p < 0,05$ ). У мышей, получавших фукоидан в течение 3 нед. на фоне аллоксанового диабета, установлено снижение уровня глюкозы до 9,5±0,25 ммоль/л ( $p > 0,05$ ) [6, 35].

В экспериментах X. Jiang и соавт. [36] в системе *in vitro* на культуре клеток поджелудочной железы RIN-5F под действием фукоидана из водоросли *Fucus vesiculosus* были выявлены время- и дозозависимые стимуляция секреции инсулина и увеличение концентрации аденозинмонофосфата

(АМФ). Обработка клеток ингибитором фосфоэстеразы, который снижает деградацию циклической АМФ (цАМФ), значимо усиливала фукоидан-индуцированную секрецию инсулина. Обработка клеток ингибитором аденилатциклазы, снижающей образование цАМФ, значительно уменьшала фукоидан-индуцированную секрецию инсулина, что свидетельствует о том, что фукоидан может стимулировать секрецию инсулина и участвовать в защите поджелудочной железы через цАМФ сигнальный путь *in vivo* и *in vitro*.

Исследование, проведённое на C57B1/KSJ *m+/+db* и C57B1/KSJ *db/db* мышах, показало, что приём фукоидана способен предотвратить гипергликемию у животных, не страдающих СД, и достоверно снизить уровень глюкозы у больных диабетом животных [16].

Введение фукоидана крысам Sprague-Dawley с экспериментальной гипергликемией, вызванной введением стрептозотацина, способствует усилению пролиферации клеток печени и уменьшает воспалительный процесс в печёночной ткани. Авторы [37] использовали две схемы введения фукоидана животным: одна группа получала полисахарид внутривентриально в количестве 50 мг/кг в начале эксперимента и затем через день в течение 6 нед.; второй группе крыс первую инъекцию фукоидана производили через 15 дней после начала эксперимента и далее через день в течение 6 нед. У животных, получавших фукоидан, индекс пролиферации клеток печени увеличился, тогда как у крыс с экспериментальным диабетом (контроль) индекс пролиферации снизился. В обеих группах животных, получавших фукоидан, уменьшилось число iNOS-позитивных клеток по сравнению с контролем.

В литературе последних лет представлены в основном экспериментальные материалы, касающиеся антидиабетического действия экстрактов и полисахаридов из морских водорослей. Тем большую ценность имеют данные клинических исследований. Так, в работе D. M. Hernandez-Corona и соавт. [38] обсуждаются результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности фукоидана, полученные на 13 добровольцах с ожирением или избыточной массой тела, больных диабетом и получавших ежедневно фукоидан *per os* в течение трёх месяцев, 12 добровольцев получали плацебо. У всех участвующих в исследовании наблюдалось повышение секреции инсулина (60,6±24,0 против 78,6±32,4 нмоль/л,  $p < 0,05$ ), снижение уровня ЛПНП, диастолического кровяного давления (ДАД), а также толерантности к инсулину.

В наших исследованиях [6] было установлено снижение уровня глюкозы в сыворотке крови пациентов с ДЛП, принимавших на фоне базисной терапии фуколам — БАД к пище на основе фуко-

идана из *F. evanescentis*. Наблюдаемые изменения регистрировались в границах нормальных значений: уровень глюкозы у здоровых лиц контрольной группы составил 4,67±0,08 ммоль/л; у пациентов с ДЛП до лечения фукоиданом — 5,50±0,1 ммоль/л, а через 3 месяца после лечения — 4,64±0,14 ммоль/л ( $p < 0,01$ ).

Бета-клетки поджелудочной железы чрезвычайно чувствительны к окислительному стрессу, который может приводить их к гибели при СД. В наших исследованиях при изучении влияния фукоидана из бурой водоросли *F. evanescentis* на систему ПОЛ-АОЗ в печени мышей с экспериментальной гиперлипидемией установлено, что под действием полисахарида у животных наблюдалось восстановление показателей ПОЛ: содержание диеновых конъюгатов снижалось на 39,6% ( $p < 0,01$ ), малонового диальдегида — на 48,3% ( $p < 0,01$ ). Коррекция окислительного стресса фукоиданом сопровождалась увеличением уровня глутатионпероксидазы на 28,5% ( $p < 0,05$ ) и глутатионредуктазы — на 59,7% ( $p < 0,01$ ), однако эти показатели не достигли величин, характерных для животных контрольной группы. Что касается каталазы и супероксиддисмутазы (СОД), то их уровень восстанавливался под влиянием фукоидана до контрольных значений [6].

Одной из важнейших мишеней лекарственного воздействия при СД-2 являются ингибиторы α-глюкозидазы и «-амилазы. Ингибиторы «-глюкозидаз не стимулируют секрецию эндогенного инсулина, поэтому их замедляющее влияние на развитие СД-2 у лиц с нарушением толерантности к глюкозе И.Е. Чазова и И.Ю. Демидова [39] объясняют протективным действием препаратов на функцию β1-клеток, обеспечивая постпрандиальную нормогликемию.

Наиболее частым побочным эффектом лекарственных препаратов акарбозы и миглитола, которые используют в качестве ингибиторов α-амилазы и «-глюкозидазы, является диспепсия. Распад углеводов ограничивается действием лекарственного препарата, что приводит к повышенному газообразованию при ферментации. У 60—70% пациентов, применяющих акарбозу или миглитол, наблюдается развитие метеоризма, колик и диареи, что приводит к отказу от применения препаратов.

В связи с тем, что в практической медицине используются единичные ингибиторы «-глюкозидаз, актуален поиск соединений, не оказывающих развитие побочных эффектов, но являющихся ингибиторами ферментов.

Большое количество работ посвящено СПС водорослей и, в частности фукоиданам, как ингибиторам α-глюкозидазы, «-амилазы и других ферментов [16, 36, 40].

Уровень «-амилаза-ингибирующей активности

полисахаридов зависит от вида водоросли. Так, в работе К. Т. Kim и соавт. [16] установлено, что фукоидан из водоросли *Ascophyllum nodosum* снижал  $\alpha$ -амилазную активность ( $IC_{50} = 0,013—0,049$  мг/мл), тогда как полисахарид из *F. vesiculosus* не подавлял активность  $\alpha$ -амилазы.

В исследованиях Т. V. Kumar и соавт. [41] показано дозозависимое (наибольший эффект фукоидана из бурой водоросли *Padina distromatica* — в дозе 100 мкг) ингибирующее действие фукоидана (от 25 до 100 мкг) в большей степени на  $\alpha$ -глюкозидазу, чем на «амилазу. Эта разница играет весьма положительную роль, поскольку более высокая степень ингибирования «амилазы связана с кишечным дискомфортом, что нежелательно. Авторы, в целом оценивая полученные результаты, отмечают, что фукоидан может быть использован в качестве БАД к пище или компонента при создании новых лекарственных средств, направленных на пищеварительные ферменты при лечении сахарного диабета. Кроме того, они обращают внимание на тот факт, что фукоидан из водоросли *Sargassum wightii* был более эффективен в качестве ингибитора «глюкозидазы, чем акарбоза.

На модели экспериментального СД-2 у крыс линии Goto-Kakizaki, получавших фукоидан (50, 100 или 200 мг/кг в день) или пробукол (100 мг/кг в день), показано, что низкомолекулярный фукоидан из бурой водоросли *L. japonica* уменьшает выраженность эндотелиальной дисфункции, характеризующейся нарушением биодоступности индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и NO. Установлено, что по сравнению с пробуколом, полисахарид в большей степени способствовал снижению гипертензии, устранял диабетические повреждения эндотелия аорты, мезентериальных и бедренных артерий, экспрессии iNOS и продукции NO. Пробукол обладал значительно меньшей эффективностью. Авторы считают, что фукоидан является потенциальным кандидатом в лекарственные препараты для защиты эндотелия при кардиоваскулярных изменениях, сопровождающих диабет [42].

Нельзя забывать о том, что СПС являются пищевыми волокнами, в связи с чем механизмы их действия на постпрандиальную гликемию обусловлены также повышением вязкости содержимого тонкой кишки, снижением абсорбции нутриентов и системными эффектами короткоцепочечных желчных кислот (стимуляция глюконеогенеза в печени) [43]. Ещё один механизм действия полисахаридов может быть обусловлен тем, что они стимулируют экспрессию гена кишечного проглюкагона и секрецию проглюкагон-производных пептидов, включая глюкагон-подобный пептид-1 [44].

Нельзя не упомянуть действие СПС при отдалённых проявлениях СД. Тяжёлым осложнением

этой болезни является диабетическая ретинопатия, представляющая собой специфическое тяжёлое патологическое изменение сетчатки глаза на фоне длительно текущего и плохо контролируемого СД [45]. Вследствие длительной гипергликемии на сетчатке происходит образование микроаневризм [46]. В исследованиях М. С. Chen и соавт. [47] и Y. Wang и соавт. [48] установлено, что фукоидан может ингибировать сигнальный путь P13K/AKT, приводящий к повышению экспрессии HIF-1, который является важным регулятором ангиогенеза, а согласно данным М. Narazaki и соавт. [49], полисахарид уменьшает экспрессию YEGF-рецепторов и, более того, VEGF-корцепторов нейропиллина.

Ряд работ показывают, что фукоидан снижает также секрецию YEGF в пигментном эпителии сетчатки [50] и неоваскуляризацию последней [51]. Следует отметить тот факт, что степень воздействия фукоидана на секрецию VEGF зависит от молекулярной массы, концентрации фукоидана, степени сульфатирования и источника выделения [52].

Пигментный эпителий сетчатки (RPE) — высокоспециализированный слой, играющий важную роль в развитии и регуляции фоторецепторов сетчатки у позвоночных. Поэтому так важна профилактика нарушений этого клеточного слоя. При диабетической ретинопатии фукоидан может оказывать положительное действие в качестве антиоксиданта, удаляющего из организма супероксидные радикалы [53]. Однако, пока ещё мало известно о роли его антиоксидантного действия в клетках органа зрения. Есть данные, что полисахарид оказывал защитное действие на клетках ARPE19 (клеточная линия пигментного эпителия сетчатки человека) от оксидативного стресса, образования реактивных форм кислорода, вызванного воздействием высокой концентрации глюкозы [54].

В патогенез диабетической ретинопатии вовлекаются и макрофаги. Так, в работе М. К. Park и соавт. [27] установлено, что фукоидан из бурой водоросли *F. vesiculosus* уменьшает активацию NF- $\kappa$ B и MAPK JNK, ERK1/2 и p38 путей, а также экспрессию iNOS, циклооксигеназы (COX2) и хемотаксического фактора MCP-1. Аналогичные результаты были получены с фукоиданом из водоросли *Eclonia cava*. Напротив, фукоидан, полученный из водоросли *Laminaria angustata*, активировал макрофаги и синтез ими TNF $\alpha$  и IL-6 [55], а фукоиданы с м.м. 100—130 kDa предотвращают VEGF-индуцированное фосфорилирование VEGFR2, по-видимому, за счёт нарушения связывания YEGF с мишенью [56].

Таким образом, анализ литературы последних лет показывает, что фукоиданы могут в дальнейшем стать перспективным средством для терапии диабетической ретинопатии.

Диабетическая кардиомиопатия при СД, проявляется широким спектром биохимических и структурных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, которые приводят к развитию систолической и диастолической дисфункции, а в итоге — к хронической сердечной недостаточности. Основной причиной диабетической кардиомиопатии является нарушение окислительно-восстановительных реакций вследствие недостаточного поступления энергетических субстратов в условиях гипергликемии.

Исследования X. Yu и соавт. [57] показали эффективность низкомолекулярного фукоидана из бурой водоросли *F. evanescens* (м. м. 7000 Da, содержание фукозы, уроновой кислоты и сульфата составило: 29,5, 7,5 и 30,1%) при СД у крыс линии Goto-Kakizaki. Животные получали фукоидан в течение 3 месяцев по 50 или 100 мг/кг в день. Установлено, что у крыс под действием фукоидана происходит подавление активности СОД в сердечной мышце, выявлен ингибирующий эффект на апоптоз кардиомиоцитов и на образование активных форм кислорода. Кроме того, имело место снижение экспрессии протеинкиназы  $\text{c}\alpha$  (PKC/3) — активного участника окислительного стресса в кардиомиоцитах под действием глюкозы. Полученные данные свидетельствуют о том, что низкомолекулярный фукоидан обладает протективным эффектом при диабетической кардиомиопатии за счёт снижения уровня PKC $\alpha$  и ингибирования апоптоза кардиомиоцитов.

Диабетическая нефропатия — одно из наиболее серьёзных микрососудистых осложнений СД. При экспериментальном СД-2 Y. Wang и соавт. [58] на крысах линии Goto-Kakizaki (опыт) и Vistar (контроль) установили, что в сравнении с контролем у опытных животных, получавших фукоидан в течение 13 нед. *per os*, снизилось содержание глюкозы в крови, нормализовался уровень мочевины, сывороточного креатинина, белка в моче и коллагена IV в корковом слое почек. Кроме того, снизилась экспрессия трансформирующего ростового фактора TGF- $\beta$ 1 и фибронектина в корковом слое, а также фактора NF- $\kappa$ B в гломерулярных мезангиальных клетках почек. Эксперименты, проведённые *in vitro* и *in vivo*, свидетельствуют о том, что фукоидан ослабляет гипергликемию, препятствует развитию нефропатии при спонтанном диабете, что связано со снижением активации NF- $\kappa$ B-сигнального пути.

Протективное действие низкомолекулярного фукоидана, полученного из водоросли *Saccharina japonica* Y. Xu и соавт. [59] объясняют способностью полисахарида ингибировать уровень Р-се- лектина и селективностью провоспалительных цитокинов. На модели СД, вызванного стрептозотоцином, авторы показали, что у животных с экспериментальным диабетом, получав-

ших низкомолекулярный фукоидан, сохранялась нормальная структура почки и уменьшалась инфильтрация органа воспалительными клетками. Авторы позиционируют низкомолекулярный фукоидан как перспективное лекарственное средство при диабетической нефропатии.

### Сульфатированные полисахариды и гипертоническая болезнь

Гипертоническая болезнь (ГБ) наряду с ДЛП является одним из основных, но контролируемых, весьма значимых факторов риска развития всех проявлений ССЗ и основного предиктора инсульта. Связь между ожирением и ГБ была убедительно доказана во многих исследованиях. Увеличение индекса массы тела сопровождается достоверным повышением систолического и диастолического артериального давления, причём на каждые 4,5 кг массы приходится увеличение САД на 4,4 мм рт. ст. у мужчин и 4,2 мм рт. ст. — у женщин [60].

В литературе достаточно много сообщений об антигипертензивном действии экстрактов водорослей различных видов. Значительно меньше работ, касающихся антигипертензивного действия СПС.

В работе X. J. Fu и соавт. [61] представлены результаты исследования антигипертензивного действия олигосахаридов фукоидана из водоросли *L. japonica* в дозах 6,25; 12,5; 25 и 50 мкг/кг массы тела на крысах с экспериментальной гипертензией. Антигипертензивный эффект высоких доз фукоидана был сопоставим с действием официального препарата — каптоприла. По мнению автора, одним из механизмов такого действия является ингибирование продукции ангиотензина II, представляющего собой физиологически активный пептид, регулирующий артериальное давление и водно-солевой обмен и образующийся при гидролизе ангиотензина I под воздействием ангиотензинпревращающего фермента.

СПС из кожи рыб *Balistes capriscus* (GTSP) и *Mustelus mustelus* (SHSP), пойманных в Тунисе, проявили ярко выраженную ингибирующую активность по отношению к ангиотензин-1-превращающему ферменту —  $\text{IC}_{50\text{GXSP}} = 0,16 \text{ мг/мл}^4$  и  $\text{IC}_{50\text{SHSP}} = 0,18 \text{ мг/мл}$  (в контроле —  $\text{IC}_{50\text{GXSP}} = 0,5 \text{ мг/мл}^1$  и  $\text{IC}_{50\text{SHSP}} = 0,6 \text{ мг/мл}^1$ ), что свидетельствует об антигипертензивном действии полисахаридов [62].

Особенный интерес представляют клинические исследования антигипертензивного действия СПС у людей с ожирением. Материалы таких испытаний представили D.M. Hernandez-Corona и соавт. [38]. Строго контролируемые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования были проведены на 25 волонтерах с избыточной массой тела или с ожирением. 13 пациентов один раз в день в течение 3 мес. получали перорально перед завтраком 500 мг фукоидана. Другие 12 пациентов

получали плацебо. До и после терапии определяли следующие показатели: уровень глюкозы натощак и через 2 ч после еды, ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ и уровень инсулина. Для всех пациентов рассчитывали также индекс инсулинорезистентности НОМА-IR и индекс НОМА-!/. В результате авторы установили, что под действием фукоидана имело место значимое снижение ДАД (с  $71,7 \pm 12,2$  до  $67,8 \pm 13,8$  ммрт. ст./КО,05) и уровня ЛПНП (с  $3,1 \pm 0,5$  до  $2,7 \pm 0,6$  ммоль/л,  $/><(),() 1$ ), а также повышение уровня инсулина (с  $60,6 \pm 15,2$  до  $78,6 \pm 32,4$  пмоль/л./КО,05), и индекса НОМА-! (с  $35,0 \pm 20,8$  до  $50,6 \pm 18,7$ , /КО,05), что свидетельствует об улучшении /1-клеточной функции и индекса НОМА-IR (с  $1,9 \pm 1,2$  до  $2,6 \pm 1,8$ , /КО,05).

На основании проведённого исследования авторы убедительно показали, что фукоидан обладает гипертензивным и липидкорректирующим действием у лиц с избыточной массой тела или ожирением.

В настоящее время понятие МС расширяется. В него включают, в том числе, наличие у пациентов оксидативного стресса, а также провоспалительный и протромботический статус. Вопросы коррекции данных нарушений при МС вполне справедливо считаются серьёзной проблемой современной клинической медицины.

По современным представлениям МС, сопровождающийся протромбогенными изменениями гемостаза и фибринолиза, значительно увеличивает риск возникновения ССЗ, ускоренного развития атеросклероза. МС может клинически проявляться нарушениями коронарного, мозгового кровообращения, кровотока в периферических органах. В связи с этим представляют большой интерес работы отечественных и зарубежных учёных, посвящённые действию СПС на систему гемостаза [63—65]. Установлено, что фукоидан из бурой водоросли *F. evanescens* действует на систему коагуляционного гемостаза и фибринолиза как прямо, так и опосредованно, проявляя ингибиторную активность в отношении тромбина (фактор Па) и фактора Ха. Соотношение активностей  $a\text{Ха}/\text{alla}$  составляет 1,3—2,3, что является показателем терапевтического эффекта. Механизм антикоагуляционной активности фукоидана связан с плазменным антитромбином III: фукоидан превращает антитромбин III из медленно действующего в быстродействующий ингибитор тромбина [63].

Влияние фукоидана на систему фибринолиза осуществляется путём активации эндогенной фибринолитической системы и связано с повышением потенциальной активности плазминовой системы. Более детальные сведения о влиянии СПС на систему гемостаза можно найти в работах Т. А. Кузнецовой [63], S. Patel [32] и многих других.

При МС в организме происходит нарушение

окислительных процессов, отмечается повышение содержания окисленных липопротеинов и уменьшение концентрации NO. В связи с этим некоторые авторы считают окислительный стресс одним из маркеров этого состояния [66].

Данные последних лет и результаты наших исследований свидетельствуют о том, что СПС бурых, красных и зелёных водорослей могут предупреждать развитие окислительного стресса в организме [6, 67]. О значении полифенолов в составе СПС для проявления антиоксидантных свойств было сообщено выше.

Известно, что в основе патогенеза атеросклероза лежит субклиническое системное воспаление сосудистой стенки с периодами стабильного течения и обострения процесса [68]. До настоящего времени не найдены способы ликвидации воспалительного процесса при этом заболевании, возможно, из-за гетерогенности факторов инициации воспалительного ответа. В связи с этим необходимым условием при разработке лекарственных препаратов, направленных на лечение атеросклероза и его многочисленных проявлений, является плейотропное противовоспалительное действие.

В многочисленных работах, касающихся биологической активности СПС, представлены различные аспекты противовоспалительной активности этих биополимеров. При этом СПС обладают способностью влиять на исход как острых, так и хронических воспалительных процессов [70]. Противовоспалительное действие этих соединений включает ингибирование селективных путём высокоаффинного связывания с ними [71], торможение миграции лейкоцитов в субэндотелиальное пространство сосудов, ингибирование классического и альтернативного путей активации комплемента [72] и ферментов (гепараназы, эластазы и металлопротеиназы), участвующих в разрушении тканей при воспалении [73], блокаду скавенджер-рецепторов на макрофагах [74].

## Заключение

Представленная информация о влиянии СПС из морских водорослей на компоненты метаболического синдрома свидетельствует о возможности коррекции нарушений, связанных с этим состоянием, а также с социально-значимыми заболеваниями, обусловленными им (ССЗ, СД, ожирение, атеросклероз и пр.).

Однако следует отметить, что пока ещё основная часть исследований проводится в эксперименте, поскольку до сих пор существуют трудности в стандартизации химической структуры полисахаридов, полученных из таких уникальных и сложных биологических объектов как водоросли. Исследований эффективности этих соединений в клинических условиях мало, хотя СПС по фармакологической эффективности (иммуномодулирующее, противовоспалительное действие, нор-

## мализация липидного профиля крови) сопоста- ЛИТЕРАТУРА

1. Чазова И.Е., Мычка В.В. Метаболический синдром, сахарный диабет II типа и артериальная гипертензия. Сердце: журнал для практикующих врачей. — 2003. — № 3. — С. 102—104. / Chazova I.E., Mychka V.B. Metabolicheskiy sindrom, sakharnyy diabet II tipa i arterialnaya gipertenziya. Serdse: zhurnal dlya praktikuuyushchikh vrachey 2003; 3:102—104. [in Russian]
2. Gheita T.A., El-Fishawy H.S., Nasrallah M.M., Hussein H. Insulin resistance and metabolic syndrome in primary gout. Int J Rheum Dis 2012; 15 (6): 521-525.
3. Мамедов М.Н. По материалам I Международного конгресса по предиабету и метаболическому синдрому: акарбоза признана препаратом выбора для профилактики сахарного диабета и инфаркта миокарда. Артериальная гипертензия. — 2005. — Т. 11. — № 3. — С. 173—176. / Mamedov M.N. Po materialam I Mezhdunarodnogo kongressa po preddiabetu i metabolicheskomu sindromu: akarboza priznana preparatom vybora dlya profilaktiki sakharnogo diabeta i infarkta miokarda. Arterialnaya gipertenziya 2005; 11:3:173—176. [in Russian]
4. Udani J., Hesslink R. The potential use of fucoidans from brown seaweed as a dietary supplement. J Nutr Food Sci 2012; 2: 10: 171. URL: [дата обращения 24.10.2017].
5. Krylov V.B., Ustyuzhanina N.E., Nifantiev N.E. Synthesis of low molecular weight carbohydrate mimics heparin. Russ J Bioorganic Chem 2011; 37:6:672-706.
6. Крыжановский С.П., Гельцер Б.И., Запорожец Т.С., Ермакова С.П., Беседнова Н.Н. Бурые водоросли Тихого океана в лечении и профилактике атеросклероза. Владивосток: Дальнаука; 2016. — 152 с. / Kryzhanovskiy S.P., Geltser B.I., Zaporozhets T.S., Ermakova S.P., Besednova N.N. Burye vodorosli Tikhogo okeana v lechenii i profilaktike ateroskleroza. Vladivostok: Dalnauka; 2016; 152.
7. Chen D., Wu X.Z., Wen Z.Y. Sulfated polysaccharides and immune response: promotor or inhibitor? Panminerva Med 2008; 50:2:177—183.
8. Хильченко С.Р., Шевченко Н.М. Активация В-лимфоцитов нативным фукоиданом из *F. evanescens* и его модифицированными аналогами *in vitro*. Вестник Уральского мед академ науки. — 2010. — Т. 2. - М> 29. - С. 275-276. / Khilchenko S.R., Shevchenko N.M. Aktivatsiya V-limfotsitov nativnym fukoidanom iz *F. evanescens* i ego modifitsirovannymi analogami *in vitro*. Vestnik Uralskoy med akadem nauki 2010; 2: 29: 275—276. [in Russian]
9. Nakazato K, Takada H, Iha M., Nagamine T. Attenuation of N-nitrosodiethylamine-induced liver fibrosis by high-molecular-weight fucoidan derived from *Cladosiphon okamuranus*. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 10:1692-1701.
10. Ross V, Joven A., Donnie R., Marianne M., Katherine P., Carla P. et al. Hepatoprotective effects of aqueous sulfated polysaccharide extract from *Sargassum siliculosum* J.G. Agardhon paracetamol-induced oxidative liver toxicity and antioxidant properties. Int J Pharm Front Res 2012; 2: 1:15-27.
11. Imbs T.I., Skriptsova A.V., Zvyagintseva T.N. Antioxidant activity of fucose-containing sulfated polysaccharide obtained from *Fucus evanescens* using different extraction methods. J Appl Phycol 2015; 27: 545-553.
12. Kaplan N.M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. Arch Intern Med 1989; 149:7:1514-1520.
13. Jeong Y. T, Kim Y.D., Jung Y.M, Park D. C., Ijee D.S., Ku S.K et al. Low molecular weight fucoidan improves endoplasmic reticulum stress-reduced insulin sensitivity through AMP-activated protein kinase activation in L6 myotubes and restores lipid homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. Mol Pharmacol 2013; 84:1: 147—157.
14. Kim M.J., Chang U.J., Lee J.S. Inhibitory effects of fucoidan in 3T3-L1 adipocyte differentiation. Mar Biotechnol(NY) 2009; 11:5: 557—562.
15. Kim K.J., Yoon K.Y., Lee B.Y. Fucoidan regulate blood glucose homeostasis in C57BLKSJ m+/d7> and C57BL/KSJ db/db mice. Fitoterapia 2012; 83:6: 1105-1109.
16. Kim K. T, Rioux L.E., Turgeon S.L. Alpha-amylase and alpha-glucosidase inhibition is differentially modulated by fucoidan obtained from *Fucus vesiculosus* and *Ascophyllum nodosum*. Phytochemistry 2014; 98: 27—33.
17. Егоров А.Д., Пеньков Д.Н., Ткачук В.А. Молекулярные и клеточные механизмы адипогенеза. Сахарный диабет. — 2015. — Т. 18. — № 2. — С. 12—19. / Egorov A.D., Penkov D.N., Tkachuk V.A. Molekulyarnye i kletochnye mekhanizmy adipogeneza. Sakharnyy diabet 2015; 18; 2: 12—19. [in Russian]
18. BelHadji S., Hentati O., Elfeki A., Hamden K. Inhibitory activities of *Ulva lactuca* polysaccharides on digestive enzymes related to diabetes and obesity. Arch Physiol Biochem 2013; 119: 2: 81—87.
19. Wan-Loy C., Siew-Moi P. Marine algae as a potential source for anti-obesity agents. Mar Drugs 2016; 14: 12: 222. URL: [дата обращения 24.10.2017].
20. Сокколова Е.В. Взаимосвязь структуры и биологической активности каррагинанов красных водорослей Японского моря. Автореф. дис.... к.б.н. Владивосток, 2012. — 23 с. / Sokolova E.V. Vzaimosvyaz struktury i biologicheskoy aktivnosti karraginanov krasnykh vodorosley Yaponskogo morya. Avtoref. dis. ... k.b.n. Vladivostok, 2012; 23. [in Russian]
21. B o mi I.H., Ezz M.K, Rizk M.Z., El-Sherbiny M., Matloub A.A., Aly H.F. et al. Hypolipidemic and anti-atherogenic effect of sulphated polysaccharides from the green alga *Ulva fasciata*. Int J Pharm Sci Rev Res 2015; 31: 1-12.
22. Jakobsdottir G., Nilsson U., Blanco N., Sterner O., Nyman M. Effects of soluble and insoluble fractions from bilberries, black currants, and raspberries on short-chain fatty acid formation, anthocyanin excretion, and cholesterol in rats. J Agric Food Chem 2014; 62: 4359—4368.
23. Li B., Lu F., Wei X., Zhao R. Fucoidan: structure and bioactivity. Molecules 2008; 13:1671-1695.
24. Yokota T, Nagashima M., Ghazizadeh M., Kawanami O. Increased effect of fucoidan on lipoprotein lipase secretion in adipocytes. Life Sci 2009; 84: 523-529.
25. Yokota T, Nomura K, Nagashima M., Kamimura N. Fucoidan alleviate high-fat diet-induced dyslipidemia and atherosclerosis in ApoE(sh) mice deficient in apolipoprotein E expression. J Nutr Biochem 2016; 32: 46-54.
26. Huang L., Wen K, Gao X., Liu Y. Hypolipidemic effect of fucoidan from *Laminaria japonica* in hyperlipidemic rats. Pharm Biol 2010; 48: 4: 422-426.
27. Park M.K, Jung V, Roh C. Fucoidan from marine brown algae inhibits lipid accumulation. Mar Drugs 2011; 9: 8:1359—1367.
28. Qi H., Liu X., Ma J., Zhang Q., Li Z. In vitro antioxidant activity of acetylated derivatives of polysaccharide extracted from *Ulva pertusa* (Chlorophyta). J Med Plant Res 2010; 4: 23: 2445-2451.
29. Cuong H, Thuy T, Huong T, Ly B., Van T. Structure and hypolipidemic activity of fucoidan extracted from brown seaweed *Sargassum henslowianum*. Nat Prod Res 2015; 29: 5: 411—415.
30. Panlasigui L.N., Baello O.Q., Dimatangal J.M., Dumelod B.D. Blood cholesterol and lipid-lowering effects of carrageenan on human volunteers. Asia Pac J Clin Nutr 2003; 12: 209—214.
31. Майстровский К.В., Запорожец Т. С., Раповка В.Г., Звягинцева Т.Н., Шевченко Н.М. Коррекция липидного обмена у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей сульфатированным полисахаридом из бурой водоросли *Fucus evanescens*. Тихоок мед журнал. — 2010. - № 4. - С. 47—50. / Maystrovskiy K. V, Zaporozhets T.S., Rapovka V G., Zvyagintseva T.N., Shevchenko N.M. Korreksiya lipidnogo obmena u patients s obliteriruyushchim aterosklerozom sosudov nizhnikh konechnostey sulfatirovannym polisaharidom iz buroy vodorosli *Fucus evanescens*. Tikhook med zhurnal 2010; 4: 47—50. [in Russian]
32. Patel S. Therapeutic importance of sulfated polysaccharides from seaweeds: updating the recent findings. 3 Biotech 2012; 2: 3: 171—185.
33. Дедов М.В., Шестакова Ф.Ю., Майоров А.Ю., Видулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.И. и соавт. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, Ф.Ю. Майорова (8-й вып). Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — № 15. — С. 1—112. / Dedov M. V, Shestakova F.YU., Mayorov A.YU., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L. i soavt. Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bolnym sakharnym diabetom. Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoy, F.YU. Mayorova (8-yy vyp). Sakharnyy diabet 2017; 20:15:1—112. [in Russian]
34. Zhang D., Fujii I., Lin C., Ito K, Guan H, Zhao J. et al. The stimulatory activities of polysaccharide compounds derived from alga extracts on insulin secretion *in vitro*. Biol Pharm Bull 2008; 31: 5: 921—924.
35. Майстровский К.В., Запорожец Т.С., Феянина Л.Н., Каленик Т.К., Моткина Т.В., Имбс Т.И. Влияние иммуномодулятора фукоидана из бурых водорослей *Fucus evanescens* на показатели антиоксидантной системы, липидного и углеводного обмена у мышей. Тихоок мед журнал. — 2009. — № 3. — С. 103—105. / Maystrovskiy K. V, Zaporozhets T.S., Fedyanina L.N., Kalenik T.K, Motkina T.V, Imbs T.I. Vliyaniye immunomodulyatora fukoidana iz burykh vodorosley *Fucus evanescens* na pokazateli antioksidantnoy sistemy, lipidnogo i uglevodnogo obmena u myshey. Tikhook med zhurnal 2009; 3:103—105. [in Russian]
36. Jiang X., Yu J., Ma Z., Zhang H., Xie F. Effects of fucoidan on insulin

- stimulation and pancreatic protection via the cAMP signaling pathway *in vitro*. *Mol Med Rep* 2015; 12: 3: 4501—4507.
37. Kizilay G., Bayram S., Ersoy O., Sapmaz-Metin M., CerkezKayabekir A., Karaca T. Effects of fucoidan in liver tissues of experimental diabetic rats. *J Int Soc Antioxidants Nutrition Health* 2016; 1:1.
  38. Hernandez-Corona D.M., Martinez-Abundis E., Gonzalez-Ortiz M. Effect of fucoidan administration on insulin secretion and insulin resistance in overweight or obese adults. *J Med Food* 2014; 17: 7: 830—832.
  39. Чазова И.Е., Демидова И.Ю. Использование ингибиторов альфа-глюкозидаз для профилактики сахарного диабета типа 2 у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе. Фарматека. — 2003. — № 3. URL: [дата обращения 24.10.2017]. / Chazova I.E., Demidova I.Yu. Ispolzovanie ingibitorov alfa-glyukozidaz dlya profilaktiki sakharnogo diabeta tipa 2 u lits s narushennoy tolerantnostyu k glyukoze. Farmateka 2003; 3. URL: [dataobrashcheniya 24.10.2017]. [in Russian]
  40. Hwang P.-A., Hung Y.L., Tsai Y.-K., Chien S.-Y., Kong Z.-L. The brown seaweed *Sargassum hemiphyllum* exhibits 6-amilase and 6-glucosidase inhibitory activity and enhances insulin release *in vitro*. *Cytotechnology* 2015; 67: 4: 653-660.
  41. Kumar T.V., Lakshmanasenthil S., Geetharamani D., Marudhupandi T., Suja G., Suganya P. Fucoidan — a 6-D-glucosidase inhibitor from *Sargassum wightii* with relevance to type 2 diabetes mellitus therapy. *Int J Biol Macromol* 2015; 72: 1044-1047.
  42. Cui W, Zheng Y, Zhang Q., Wang J., Wang L., Yang W. et al. Low-molecular-weight fucoidan protect endothelial function and ameliorates basal hypertension in diabetic Goto-Kakizaki rats. *Laboratory Investigation* 2014; 94: 4: 382—393.
  43. Хотимченко Р.Ю. Фармаконутрициология некрахмальных полисахаридов. Тихоок мед журнал. — 2015. — № 2. — С. 5—11. / Khotimchenko R.Yu. Farmakonutritsiologiya nekrakhamalnykh polisakharidov. Tikhook med zhumal 2015; 2: 5—11. [in Russian]
  44. Mansour A., Hosseini S., Larjani B., Pajouhi M., Mohajeri-Tehrani M.R. Nutrients related to GLP1 secretory responses. *Nutrition* 2013; 29: 813-820.
  45. Stitt A. W., Curtis T.M., Chen M., Medina R.J., McKay G.J., Jenkins A. et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2016; 51: 156—186.
  46. Wan T.T., Li X.F., Sun Y.M., Li Y.B., Su Y. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy. *Biomed Pharmacother* 2015; 74:145—147.
  47. Chen M.C., Hsu W.L., Hwang P.A., Chou T.C. Low molecular weight fucoidan inhibits tumor angiogenesis through down regulation of HIF-1/VEGF signaling under hypoxia. *Mar Dmgs* 2015; 13: 7: 4436—4451.
  48. Wang Y., Nie M., Lu Y., Lu Y., Wang R., Li J., Yang B. et al. Fucoidan exerts protective effects against diabetic nephropathy related to spontaneous diabetes through the NF- $\kappa$ B signaling pathway *in vivo* and *in vitro*. *Int J Mol Med* 2015; 35: 4: 1067-1073.
  49. Narazaki M., Segarra M., Tosato G. Sulfated polysaccharides identified as inducers of neuropilin-1 internalization and functional inhibition of VEGF165 and semaphorin 3A. *Blood* 2008; 111: 8:4126-4136.
  50. Dithmer M., Fuchs S., Shi Y., Schmidt H., Richert E., Roider J. et al. Fucoidan reduces secretion and expression of vascular endothelial growth factor in the retinal pigment epithelium and reduces angiogenesis *in vitro*. *PLoS ONE* 2014; 6: 2: e89150.
  51. Yang W, Yu X., Zhang Q., Lu Q., Wang J., Cui W. et al. Attenuation of streptozotacin-induced diabetic retinopathy with low molecular weight fucoidan via inhibition of vascular endothelial growth factor. *Exp Eye Res* 2013; 115:96-105.
  52. Ustyuzhanina N.E., Bilan M.I., Ushakova N.A., Usov A.I., Kiselevskiy M.V., Nifantiev N.E. Fucoidans: pro- or antiangiogenic agents? *Glycobiology* 2014; 24:1265-1274.
  53. Wang J., Zhang Q., Zhang Z., Li Z. Antioxidant activity of sulfated polysaccharide fractions extracted from *Laminaria japonica*. *Int J Biol Macromol* 2008; 42: 2:127-132.
  54. Li X., Zhao H, Wang Q., Liang H., Jiang X. Fucoidan protects ARPE-19 cells from oxidative stress via normalization of reactive oxygen species generation through the Ca<sup>2+</sup>-dependent ERK signaling pathway. *Mol Med Rep* 2015; 11: 3746-3752.
  55. Teruya T, Takeda S., Tamaki Y, Tako M. Fucoidan isolated from *Laminaria angustata* var. *longissima* induced macrophage activation. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010; 74: 9:1960—1962.
  56. Koyanagi S., Tanigawa H., Nakagawa H, Soeda S., Shimeno H. Oversulfation of fucoidan enhances its anti-angiogenic and antitumor activities. *Biochem Pharmacol* 2003; 65: 2: 173—179.
  57. Yu X., Zhang Q., Cui W, Zeng Z., Yang W, Zhang C. et al. Low molecular weight fucoidan alleviates cardiac dysfunction in diabetic Goto-Kakizaki rats by reducing oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis. *J Diabetes Res* 2014; 2014: 420929.
  58. Wang Y, Liu H, Li N., Zhang Q., Zhang H. The protective effect of fucoidan in rats with streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *Mar Drugs* 2014; 12: 6: 3292-3306.
  59. Xu Y, Zhang Q., Luo D., Wang J., Duan D. Low molecular weight fucoidan modulates P-selectin and alleviates diabetic nephropathy. *Int J Biol Macromol* 2016; 91: 233-240.
  60. Stevens V.J., Obarzanek E., Cook N.R., Lee I.M., Appel L.J., Smith West D. et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1:1-11.
  61. Fu X.J., Xue C.H., Ning Y, Li Z., Xu J. Acute antihypertensive effects of fucoidan oligosaccharides prepared from *Laminaria japonica* on renovascular hypertensive rats. *J Ocean University China (Natural Science)* 2004; 34: 560-564.
  62. Krichen F., Karaoud W, Sayari N. Sila A., Kallel F., EUouz- Chaabouni S. et al. Sulfated polysaccharides from Tunisian fish skins: antioxidant, DNA damage protective effect and antihypertensive activities. *J Polym Environ* 2016; 24: 2: 166-175.
  63. Кузнецова Т.А. Коррекция иммунитета и гемостаза биополимерами из морских гидробонтов. Дис. ... д.м.н. М.: 2009. — 316 с. / Kuznetsova T.A. Korrektsiya immuniteta i gemostaza biopolimerami iz morskikh gidrobiontov. Dis. ... d.m.n. M.: 2009; 316. [in Russian]
  64. Cumashi A., Ushakova N.A., Preobrazhenskaya M.E., DIncecco A., Piccoli A., Totani L. et al. A comparative study of the anti-inflammatory, anticoagulant, antiangiogenic and antiadhesive activities of nine different fucoidans from brown seaweeds. *Glycobiology* 2007; 17: 541—552.
  65. Fernandez P.V., Estevez J.M., Cerezo A.S., Ciancia M. Sulfated /3-D-mannan from green seaweed *Codium vermilara*. *Carbohydr Polym* 2012; 87: 916-919.
  66. Fernandes-Sanches A., Madrigal-Santillan E., Bautista M., Esquivel-Soto J., Morales-Gonzalez A., Esquivel-Chirino C. et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci* 2011; 12: 3117—3132.
  67. Costa L.S., Fidelis G.P., Cordeiro S.L., Oliveira R.M., Sabry D.A., Cemara R.B. et al. Biological activities of sulfated polysaccharides from tropical seaweed. *Biomed Pharmacother* 2010; 64: 21—28.
  68. Libby P., Lichtman A.H., Hansson G.K. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity* 2013; 38: 6:1092-1104.
  69. Patil N.P., Jje V, Sligar A.D., Mei L., Chavarria D., Yang E., Baker A.B. Algal polysaccharides as therapeutic agents for atherosclerosis *J J Front. Cardiovasc. Med.*, 2018 <https://doi.org/10.3389/fcvm/2018.00153>.
  70. Jiao G., Yu G., Zhang J., Ewart H. S. Chemical structures and bioactivities of sulfated polysaccharides from Marine algae. *Mar Drugs* 2011; 9: 2: 196-223.
  71. Bachelet L., Bertholon I., Lagivne D., Vassy R., Jandrot-Perrus M., Chaubet F. et al. Affinity of low molecular weight fucoidan for P-selectin its binding to activated human platelets. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790:2: 141-146.
  72. Clement M.J., Tissot B., Chevotot L., Adjadji E., Du Y., Curmi P.A. et al. NMR characterization and molecular modeling of fucoidan showing the importance of oligosaccharide branching in its anticomplementary activity. *Glycobiology* 2010; 20: 7: 883-894.
  73. Senni K, Gueniche F., Foucaud-Bertaud A., Igondjo-Tchen S., Fioretti F., Colliec-Jouault S. et al. Fucoidan a sulfated polysaccharide from brown

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Беседнова Наталья Николаевна — д. м. и., академик РАН, главный научный сотрудник, лаборатория иммунологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова», Владивосток  
Крыжановский Сергей Петрович — д. м. и., проректор по медицинским вопросам Дальневосточного Федерального университета, Владивосток

Звягинцева Татьяна Николаевна — д. х. и., профессор, главный научный сотрудник, лаборатория химии ферментов, Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток  
algae is a potent modulator of connective tissue proteolysis. *Arch Biochem Biophys* 2006; 445:1: 56—64.

74. Yamamoto K., Nishimura N., Dot 71. Imanishi 71, Kodama 71, Suzuki K. et al. The lysine cluster in the collagen-like domain of the scavenger receptor provides for its ligand binding and ligand specificity. *FEBS Letters* 1997; 414: 182-186.

Персиянова Елена Викторовна — к. б. и., старший научный сотрудник, лаборатория иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова», Владивосток  
Корнеева Ирина Александровна — зав. терапевтическим отделением ФГБУЗ «Медицинское объединение Дальневосточного отделения Российской академии наук», Владивосток