

УДК 612.017.1+577.114+615.03

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ ИЗ МОРСКИХ БУРЫХ ВОДОРОСЛЕЙ

© 2012 г. Н. Н. Беседнова, Т. С. Запорожец, И. Д. Макаренкова,
Т. А. Кузнецова, С. П. Крыжановский, Т. Н. Звягинцева, В. Г. Мельников

*Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, Владивосток
Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН, Владивосток
Медицинское объединение ДВО РАН, Владивосток
E-mail: besednoff_lev@mail.ru*

Проанализированы современные представления о противовоспалительных эффектах сульфатированных полисахаридов из морских водорослей. Показано, что полисахариды способны играть двойную роль в иммунном ответе как инициаторы или как ингибиторы воспалительного процесса. Современные литературные данные и материалы собственных исследований авторов свидетельствуют, что сульфатированные полисахариды из морских водорослей в перспективе могут быть использованы как основа для создания иммунобиологических препаратов нового поколения для лечения аллергических, аутоиммунных заболеваний и других воспалительных процессов различного генеза, сопровождающихся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, оксида азота и комплемента.

Ключевые слова: воспаление, сульфатированные полисахариды, фукоидан, иммунный ответ, водоросли.

Высокий уровень и социальная значимость острых и хронических воспалительных заболеваний требуют разработки новых безопасных и эффективных противовоспалительных препаратов. Поскольку воспаление представляет собой поливалентный динамичный процесс с множеством альтернативных и перекрещивающихся путей как на уровне внутриклеточных сигнальных каскадов, так и на уровне продукции медиаторов воспаления, необходима разработка иммунобиологических препаратов, способных регулировать функциональную активность многих молекул, участвующих в воспалительном процессе.

В связи с этим большой интерес в качестве модуляторов воспалительного процесса представляют сульфатированные полисахариды (СПС) из бурых и красных морских водорослей, обладающие способностью влиять на течение и исход как острых, так и хронических воспалительных процессов [22, 36].

Терапевтическая ценность морских водорослей доказана тысячелетней историей применения и научно обоснована фундаментальными исследованиями. Фармакологическая активность СПС из водорослей обусловлена их способностью комплексно воздействовать сразу на несколько систем организма. Эти биополимеры отличаются низкой токсичностью или вообще нетоксичны [23]. Кроме того, на их основе возможно полу-

чение производных с более высокой или новой биологической активностью [15, 27]. Провоспалительные свойства СПС достаточно полно описаны нами ранее [5, 6, 9, 10].

Поскольку СПС известны и как активные ингибиторы воспалительного процесса, в настоящем обзоре представлены материалы, касающиеся их противовоспалительного действия.

Проникновение в организм чужеродных антигенов сопровождается активацией и быстрым выходом нейтрофилов из сосудистого русла по направлению к очагу воспаления или инфицированным тканям, что является ключевым этапом в системе защиты организма от внедрения патогенов. Однако при патологических процессах, сопровождающихся гиперпродукцией провоспалительных молекул (цитокинов, комплемента, IgE-антител и т.д.), миграция лейкоцитов в очаг воспаления лишь утяжеляет клиническую картину болезни. Ключевую роль в этом процессе играют селектины – семейство адгезивных рецепторов, экспрессирующихся на эндотелиальных клетках (P- и E-селектины), тромбоцитах (P-селектин) и лейкоцитах (L-селектин). Одной из основных функций селектинов является адгезивное взаимодействие лейкоцитов с клетками эндотелия в процессе экстравазации лейкоцитов из кровяного русла в область воспаления. Противовоспалительные свойства фукоиданов проявляются

в этом случае в их способности препятствовать связыванию лейкоцитов с эпителием сосудов, замещая углеводные лиганды природных рецепторов L- и P-селектинов, тем самым предотвращая миграцию лейкоцитов в очаг воспаления [51, 65, 68, 74].

Изучение лигандной специфичности селектиноопосредованного взаимодействия клеток при воспалении открывает пути к созданию противовоспалительных лекарственных препаратов нового поколения, действующих по принципу ингибирования клеточной адгезии. К таким веществам можно отнести сульфатированные полисахариды из морских водорослей.

Ряд работ, посвященных этому вопросу, опубликован еще в 90-х годах прошлого века [2, 17]. Была разработана модель асептического острого воспаления у крыс, с помощью которой авторы исследовали действие фукоидана и ряда синтезированных аналогов природных лигандов – селектинов на ингибирование воспалительного процесса [17]. Установлено, что значительное подавление выхода нейтрофилов в брюшную полость крыс с экспериментальным P-селективзависимым перитонитом, вызванным введением пептона, показано при внутривенном введении фукоидана [13]. Авторы объясняют блокирование воспаления на ранних стадиях взаимодействием полисахарида с P-селектином. Также выявлен и противовоспалительный эффект фукоидана при ежедневном внутривенном введении мышам с экспериментальным колитом [74].

Сравнительное изучение противовоспалительной активности группы фукоиданов из разных источников позволило обнаружить наиболее высокую активность у фукоидана из бурой водоросли *Laminaria saccharina*. С целью установления структурных особенностей этого фукоидана, определяющих его активность, была синтезирована серия из семи олигосахаридов – фрагментов его молекулы. Наиболее активным ингибитором воспаления оказался дифукозид, содержащий пять сульфатных групп [16]. Подавление хемотаксиса лейкоцитов в перитонеальную полость крыс с экспериментальным перитонитом также наблюдали Кумаши и соавт. [26]. При этом авторы показали, что способность фукоидана блокировать P-селектиноопосредованное воспаление зависит от структуры полисахаридных цепей. Так, фукоидан из водоросли *Cladophora okamuranus*, имеющий специфическую структуру 2-O-L-D- глюкоуронил, в меньшей степени оказывал противовоспалительный эффект по сравнению с фукоиданами, не имеющими такой структуры.

Установлена также способность фукоидана блокировать адгезию нейтрофилов на эпителиальных клетках кишечника, связываясь с CD11b/CD18 [73]. Описано ингибирование миграции лейкоцитов к стандартному хемоаттрактанту и частичная блокада адгезии нейтрофилов к эндотелиальным клеткам полисахаридом, выделенным из красных микроводорослей [51]. В других экспериментах блокада хемотаксиса нейтрофилов в брюшную полость животных сопровождалась подавлением активности тканевых энзимов – гепараназы и эластазы [63].

Достаточно много исследований, посвященных снижению или блокированию хемотаксиса нейтрофилов СПС, проведено с использованием моделей экспериментального артрита, а также субплантарного отека. Так, сообщают о противовоспалительном действии фукоидана и его фракций из бурой водоросли *Fucus evanescens* при экспериментальном, обусловленном введением зимозана воспалительном процессе в коленном суставе крыс [20]. Получены аналогичные результаты и с коллаген-индуцированным артритом [57]. При этом фукоидан с низкой молекулярной массой значительно интенсивнее снижал тяжесть течения артрита, приток нейтрофилов в очаг воспаления и уровень Th1-зависимых коллагенспецифических IgG по сравнению с высокомолекулярным аналогом.

Фукоидан из бурой морской водоросли *Lobophora variegata* ингибировал отек лапы крыс Vistar, индуцированный зимозаном, проницаемость сосудов, миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, а также уровень NO в экссудате перитонеальной полости животных [66]. Механизм действия авторы объясняют ингибированием экспрессии индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и циклооксигеназы-2 (COX-2), уровень которых при воспалении значительно повышался. Под влиянием фукоидана из бурой водоросли *F. evanescens* снижалась интенсивность индуцированной каррагинаном воспалительной реакции у мышей [9].

Противовоспалительный эффект (уменьшение субплантарного отека при введении каррагинана на 80%) был характерен и для экстрактов водорослей, например, метанольного экстракта, полученного из зеленой водоросли *Ulva latuca* [49]. В этих экспериментах в качестве препарата сравнения использовали аспирин, применение которого уменьшало отек только на 60%. Одним из механизмов противовоспалительного действия фукоидана было значительное подавление продукции медиаторов воспаления – гистамина, серотонина и простагландина. При гистологи-

ческом исследовании установлено образование некротических очагов в тканях миокарда, печени и почек у животных контрольных групп (не получавших экстракт и получавших вместо экстракта аспирин). У крыс, получавших экстракт водоросли *U. latusa*, некротические очаги отсутствовали.

Экстракт водоросли *Sargassum fulvellum* на 79% подавлял приток нейтрофилов в воспалительный очаг, индуцированный форбол-миристат-ацетатом у мышей (экспериментальный отек тканей уха) [39]. Показана эффективность применения питательного комплекса (Maritech) из экстрактов трех видов водорослей (*F. vesiculosus*, *Macrocystis purifera* и *L. japonica*) при остеоартрите у людей, сопоставимая с действием нестероидных препаратов (снижение выраженности симптомов в среднем на 50%) [53].

Таким образом, одним из механизмов снижения интенсивности воспалительного процесса сульфатированными полисахаридами является блокирование хемотаксиса нейтрофилов в очаг воспаления.

В качестве новой стратегии лечения фукоидан использовали при экспериментальном бактериальном менингите у крыс, ранняя фаза которого характеризуется проникновением лейкоцитов в субарахноидальное пространство и цереброспинальную жидкость. Фукоидан уменьшал симптомы воспаления, снижая количество лейкоцитов в ликворе. Авторы отмечают перспективность использования фукоидана в качестве дополнительного средства, блокирующего селектины в ранней фазе менингеальной инфекции [30, 31, 44, 61, 71].

Приведенные материалы свидетельствуют о том, что взаимодействие фукоидана с селектинами на клеточной поверхности эндотелия является еще одним из механизмов противовоспалительного действия этого биополимера.

Важнейшим элементом врожденного иммунитета, принимающим активное участие в воспалительном процессе, являются макрофаги. Действие СПС на функциональную активность этих клеток далеко неоднозначно. Значительное число работ, в том числе и наших, содержат сведения об усилении функциональной активности этих клеток под действием СПС [4–6, 33]. Активация макрофагов фукоиданами происходит при связывании молекулы полисахарида с распознающими скавенджер-рецепторами, специфичными для этих полисахаридов [55]. Приводится много доказательств активации макрофагов под действием СПС: усиление способности к спонтанной продукции кислородных радикалов [5, 33], стойкое

и длительное снижение уровня 5'-нуклеотидазы [6], повышение экспрессии генов *iNOS-2* и *COX-2* и увеличение продукции *NO* *PGE-2*, а также провоспалительных цитокинов [45]. С другой стороны, многие исследователи наблюдали оппозитные эффекты СПС на функциональную активность макрофагов, свидетельствующие об их противовоспалительном потенциале. Так, показан ингибирующий эффект фукоидана на процесс активации клеток микроглии – специализированного класса глиальных клеток центральной нервной системы, фагоцитов мезодермального происхождения, уничтожающих инфекционные агенты и разрушающих нейроны [25]. Авторы исследования вносили в культуру клеток микроглии фукоидан, после чего подвергали их воздействию липополисахарида. В клетках, обработанных фукоиданом, продукция *NO* снижалась на 75%, экспрессия *mPINK* и белка – на 50%. Фукоидан также подавлял фосфорилирование *p38* и *ERK*, но не ингибировал *c-Jun N*-терминальную киназу.

О снижении экспрессии индуцибельной *iNOS* и подавлении синтеза *NO* в макрофагах линии *RAW264.7*, стимулированных ЛПС, сообщают и другие авторы [77]. Фукоидан избирательно супрессирует *AP-1*, являющегося наряду с ядерным фактором *NF-kB* одним из основных элементов в активации транскрипции *iNOS*-гена, что ассоциируется с противовоспалительной активностью этого биополимера.

Аналогичные результаты получены при изучении экстракта, выделенного из водоросли *Sargassum hemiphillum*, содержащего сульфатированный полисахарид и издавна используемого в китайской народной медицине в качестве противовоспалительного средства [34]. В качестве модельной системы была использована клеточная линия макрофагов (*RAW264.7*), активированная ЛПС. Экстракт оказывал ингибирующее действие на продукцию *NO*, а также на синтез провоспалительных цитокинов *IL-1 β* , *IL-6*, *TNF α* . По мнению авторов, противовоспалительные свойства фукоидана могут быть связаны с регулирующей ролью трансформирующего ядерного фактора *NF-kB* (*p65*), в результате его транслокации в цитозоль и ядра клеток.

Фукоидан, полученный из водоросли *Eclonia cavata*, ингибировал образование *PGE-2* и *NO* за счет подавления экспрессии генов *iNOS-2* и *COX-2* в макрофагах крыс линии *RAW264.7*, стимулированных ЛПС [39, 40, 77], а также *IFN γ* в клетках глии [28].

Снижение уровня продукции провоспалительных цитокинов (*IL-6* и *GM-CSF*) и хемокинов

(MCP-1 и RANTES) клетками эндотелия кровеносных сосудов наблюдали под действием фукоидана, полученного из *F. vesiculosus* [42]. Отмечен также ингибирующий эффект на пролиферацию васкулярных клеток, при этом действие фукоидана было значительно выше, чем у гепарина. Снижение продукции и концентрации провоспалительных цитокинов также наблюдалось под влиянием фукоидана из водоросли *F. evanescens*. Приведенные данные демонстрируют ингибирующее действие СПС на функциональную активность макрофагов.

Протеолитические каскады комплемента являются важнейшими инструментами защиты организма от инфекции, одним из самых значимых компонентов врожденного иммунитета. Комплемент участвует в воспалительном ответе организма и является посредником между врожденным и адаптивным иммунитетом. Система комплемента интегрирует работу всей иммунной системы, о чем свидетельствует наличие рецепторов к компонентам комплемента на иммунокомпетентных клетках. Рецепторы к C3b-компоненту обнаружены на макрофагах, нейтрофилах и В-лимфоцитах, к фактору В альтернативного пути – на В-лимфоцитах, а к C1q-субкомпоненту – на макрофагах, лейкоцитах и тромбоцитах.

Различные экзогенные вещества могут влиять на систему комплемента, усиливая или подавляя его активность. Вместе с тем избыточная активация комплемента лежит в основе многих патологических состояний человека, таких как ангионевротический отек, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, инфаркт миокарда, инсульт, гломерулонефрит, ожоги, сепсис и др. Альтерирующее действие комплемента проявляется также при болезни Альцгеймера, миастении, атеросклерозе и аутоиммунных заболеваниях. Ограничение избыточной активации комплемента, который выступает в качестве фактора альтерации, углубляющего течение патологических процессов, при этом может стать благоприятными для организма. Это делает проблему ограничения активности комплемента очень актуальной. Наиболее эффективным и регулируемым является ограничение повреждающего действия комплемента с помощью ингибиторов системы комплемента, которые могут являться средствами патогенетической терапии.

Как антикомплементарные молекулы первыми были описаны фуканы из водоросли *Ascophyllum nodosum* [19]. Исследуя радиоиммунным методом компоненты, субкомпоненты и продукты активирования комплемента после воздействия

СПС, авторы пришли к выводу об ингибировании полисахаридами как классического, так и альтернативного путей активации комплемента. Вслед за этим сообщением последовали и другие работы, в том числе и наши, которые касались фукоиданов из водорослей *F. evanescens*, *L. japonica*, *L. sichorioides*, *L. guryanovae* [12, 13, 75]. Было 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 пути, чем фуканы с низким содержанием фукозы [12, 75]. Разветвленные фуканы обладают более сильным антикомплементарным действием по сравнению с линейными структурами [24].

Фукоидан из водоросли *A. nodosum* блокирует потребление белков C2, C4 и в меньшей степени C3, а также препятствует развитию первого этапа классического пути активации комплемента, что обеспечивает противовоспалительный эффект последующих продуктов каскада [69].

В связи с антикомплементарными свойствами СПС из водорослей являются перспективными препаратами для лечения эндотоксического шока и других иммунопатологических состояний, обусловленных чрезмерной активацией системы комплемента. По-видимому противовоспалительная и антикомплементарная активности этих соединений могут обуславливать и противоаллергическое действие [19, 70].

По данным литературы, мишенью для действия фукоидана является компонент комплемента C1q [3, 70]. Этот вывод находит подтверждение, так как показана способность фукоидана из водоросли *A. nodosum* образовывать комплекс с очищенным компонентом C1q, взаимодействуя с коллагеноподобными участками C1q и препятствуя его ассоциации с тетрамером C1r2C1s2, а значит и активации классического пути активации комплемента [69, 70]. По мнению авторов, противовоспалительное действие фукоидана опосредовано не только его взаимодействием с селектинами лейкоцитов и эндотелиальных клеток, но и способностью полисахаридов блокировать провоспалительное действие C1q, являющегося лигандом C1Q рецепторов различных клеток, в том числе, полиморфноядерных лейкоцитов [1, 3].

Фукоидан оказывает ингибирующее действие и на альтернативный путь активации комплемента [3, 12], ингибируя реакцию, катализируемую фак-

тором D – сериновой протеиназой. Обращает на себя внимание тот факт, что полисахарид, даже в максимальной концентрации не угнетает фактор D полностью, оставляя возможность для защиты организма при возможной микробной инвазии.

Таким образом, СПС являются эффективными ингибиторами в большей степени классического и в меньшей – альтернативного путей активации комплемента. СПС могут использоваться 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* подавлял гиперчувствительность к динитрохлорбензину с одновременным снижением уровня С3 и С4 компонентов комплемента, а также IgG и IgM в сыворотках крови экспериментальных животных [58]. Аналогичные результаты получены при использовании порфирана, главного компонента красных водорослей *Porphyra tenera* и *P. yezoensis* [34]. Показано снижение уровня сывороточного IgE при внутрибрюшинном введении фукоидана мышам, сенсibilизированным овалбумином [76].

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 [50], а также с атопическим дерматитом [35]. Представленные 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 лечебный эффект на желудочно-кишечный тракт при язвенной болезни, колитах и пр. Во-первых, СПС оказывают антимикробное действие, направленное на ингибирование адгезии патогенов к слизистой, и во-вторых, снижают интенсивность воспалительного процесса, подавляя образование провоспалительных цитокинов, продуцируемых клетками эндотелия слизистых.

Как известно, *Helicobacter pylori* является одной из причин возникновения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, а также представляет серьезную проблему в связи с устойчивостью возбудителя к антибактериальным препаратам [46]. В литературе достаточно часто обсуждается вопрос об эрадикации *H. pylori* и снижении интенсивности воспалительного процесса с помощью СПС из разных видов водорослей [21, 41]. Так,

в экспериментах *ex vivo* у мышей с гастритом, вызванным *H. pylori*, при добавлении фукоидана в питьевую воду наблюдалось ослабление симптомов болезни. Фукоиданы, полученные из бурой водоросли *Cladosiphon osamuranus*, *F. vesiculosus* и *F. Evanescentis*, значительно подавляли процесс адгезии *H. pylori* к слизистой желудка [64, 78].

При сравнении способности СПС (гепарина, гепарансульфата и фукоидана) предотвращать адгезию *H. pylori* к макрофагам мышинной линии клеток J774A.1 наиболее эффективным оказался фукоидан, подавляющий адгезию на 60–90% по сравнению с гепарином (30–60%) [47].

Проведение клинических исследований эффективности фукоидана при хеликобактерной инфекции у людей показало снижение инфицирования после применения фукоидана, в связи с чем предложено использовать этот полисахарид в качестве ингредиента продуктов функционального и диетического питания [18].

В последние годы проводятся широкие исследования, в том числе и авторами настоящей работы, касающиеся пребиотических свойств сульфатированных полисахаридов [11, 54, 59]. Основанием для этих исследований является способность биополимеров оказывать благоприятное влияние на течение и исход хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенные и эрозивные колиты и др.), сопровождающихся дисбиозом – качественно новым состоянием симбиоза с взаимной агрессивностью симбионтов [8]. Одно из ведущих мест в комплексной терапии и профилактике заболеваний, сопровождаемых дисбиозами, занимают пробиотики – живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения, оказывающие позитивные эффекты на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма хозяина через стабилизацию и оптимизацию функции его нормальной микрофлоры. Чаще всего это бифидобактерии и лактобациллы, способные проявлять антагонизм против патогенных и условно-патогенных микробов. Пребиотики – это вещества, с помощью которых можно воздействовать на различные бактерии микробного пула, которые являются источником углерода и энергии, селективно ферментируются, стимулируя активный рост нормальной флоры, или сами оказывают противовоспалительное действие. С целью усиления лечебного эффекта пробиотиков целесообразно их сочетание с пребиотиками и функционально активными ингредиентами,

дефицит которых является следствием дисбиоза. Такие комбинированные препараты относятся к группе синбиотиков [15, 29, 30]. Одним из перспективных направлений в конструировании синбиотиков является использование в качестве пребиотиков БАВ из морских водорослей, таких как фукоиданы, ламинараны, альгинаты, каррагинаны и др. [37, 48, 56, 72]. Привлекательность использования СПС при конструировании синбиотиков определяется наряду с пребиотическими свойствами широким спектром биологической активности, включая противовоспалительную, что приводит к нормализации иммунного и метаболического статуса человека. В большинстве случаев противовоспалительные эффекты СПС связывают со снижением повышенного уровня IL-6 и других провоспалительных 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. osamuranus* и *Kjellmaniella crassifolia* подавлять повышенную продукцию IL-6 [52]. При использовании фукоидана из водоросли *S. osamuranus* 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.

В экспериментах на животных (поросята) установлено положительное действие СПС на рост и размножение лактобактерий в кишечнике. Установлено, что у животных, зараженных сальмонеллами и получавших фукоидан, снижалось количество патогенных бактерий в содержимом кишечника [67].

В наших исследованиях было показано, что фукоидан и альгинат из *F. evanescens* стимулируют рост и накопление биомассы бифидобактерий при их культивировании на питательной среде, обогащенной фукоиданом, альгинатом или их композицией, а также на среде, где эти полисахариды использовали вместо лактозы. Результаты этих экспериментов косвенно свидетельствуют об активном усвоении бифидобактериями исследуемых полисахаридов. В экспериментах *in vivo* на модели лекарственного экспериментального дисбиоза у мышей подтвержден пребиотический потенциал исследуемых полисахаридов и значительное уменьшение интенсивности вос-

палительного процесса в кишечнике животных. Восстанавливалась масса тела мышей, нормализовалась кишечная микрофлора (увеличивалось число бифидо- и лактобактерий, типичной *E. coli*). Снижалось количество условно-патогенной флоры (элиминировались такие микроорганизмы, как *Staphylococcus aureus* и бактерии рода *Proteus*). Таким образом, фукоидан и альгинат из водоросли *F. evanescens* проявляют пребиотическую активность, свойственную пищевым волокнам [11].

Наличие пребиотической активности у сульфатированных полисахаридов из водоросли *F. evanescens* открывает перспективы для их включения в состав продуктов функционального питания, биологически активных добавок к пище (БАД) и синбиотиков (препаратов, полученных в результате рациональной комбинации про- и пребиотиков) для коррекции нарушений микробиоценоза у человека и купирования воспалительных процессов в желудочно-кишечном тракте [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сульфатированные полисахариды из морских водорослей оказывают выраженное противовоспалительное действие на различных экспериментальных моделях патологических процессов и в клинических условиях при использовании их в виде БАД к пище, продуктов функционального питания, напитков. К сожалению, до настоящего времени нет еще эффективных лекарственных препаратов на основе этих чрезвычайно интересных и 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 [21]. При патологических процессах, сопровождающихся формированием иммунодефицита различной степени выраженности, они действуют как инициаторы иммунного ответа – содействуют обнаружению и фиксации антигена, миграции лейкоцитов через эндотелий и повышению пролиферации лимфоцитов.

В других случаях, например, при гиперпродукции провоспалительных цитокинов или комплемента фукоиданы действуют как ингибиторы воспаления – снижают интенсивность воспалительного сигнала, индуцированного провоспалительными цитокинами, подавляют активацию комплемента и проникновение лейкоцитов через эндотелий.

Тот факт, что СПС являются поливалентными и многофункциональными агентами, обуславливает широкий спектр активности, что, с одной стороны, характеризует их как перспективные биологически активные вещества, с другой – создает много трудностей при работе с ними. В связи с этим возникает проблема стандартизации препаратов, которая осложняется тем, что химический состав водорослей зависит не только от вида, но и от многих других внешних и внутренних факторов.

Сведения о влиянии эндо- и экзогенных факторов на полисахаридные композиции бурых водорослей чрезвычайно ограничены, особенно в отношении фукоиданов [7, 32, 60]. Так, известно, что один вид водоросли может синтезировать несколько типов фукоиданов [38, 62]. Кроме того, содержание и структура этих полисахаридов претерпевают значительные изменения в течение жизненного цикла водорослей.

При переходе водорослей к спороношению моносахаридный состав получаемого фукоидана изменяется: в вегетативных растениях содержатся преимущественно низкосульфатированные гетерополисахариды, построенные из маннозы, фукозы и галактозы, а в генеративных – высокосульфатированные полисахариды, состоящие, в основном, из галактозы и фукозы. В проявлении биологической активности СПС имеет значение также высокое содержание белка, чреватое риском аллергических осложнений. Высокая молекулярная масса этих биополимеров создает проблемы с растворением полисахаридов, что ограничивает их применение в высоких концентрациях. Величина оптимальной молекулярной массы фукоиданов для проявления терапевтической активности лежит в диапазоне 10–50 кДа. Для получения фракций с оптимальной молекулярной массой используют кислотный или радикальный гидролиз в присутствии соли меди, требующий дополнительных затрат и усложняющий процесс получения фукоиданов. В связи с этим поиск в бурых водорослях низкомолекулярных фукоиданов, обладающих антикоагулянтным и иммуностимулирующим действием, а также полисахаридов только иммуномодулирующего действия остается до настоящего времени актуальной задачей. Все приведенные данные свидетельствуют о необходимости осторожного подхода к разработке лекарственных форм и фармацевтических субстанций на их основе.

Серьезного внимания заслуживает использование СПС из водорослей в качестве основы или составной части БАД, которые, к сожалению, до настоящего времени не подвергаются такому жесткому контролю, как лекарственные формы.

Достаточно часто СПС используются и в качестве ингредиентов продуктов функционального питания и синбиотиков. В этих случаях необходимо особенно тщательно проводить испытания, так как эти продукты бесконтрольно и массово используются населением.

Однако, несмотря на большое число нерешенных вопросов, интерес к СПС во всем мире очень велик. Об этом свидетельствует огромное число публикаций, касающихся различных сторон изучения этих биополимеров. Это связано с возможностью использовать СПС в будущем в качестве основы лекарственных препаратов для лечения аллергических, аутоиммунных заболеваний, других воспалительных процессов различной локализации и генеза, сопровождающихся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, оксида азота, комплемента (аутоиммунные болезни, нейроинтоксикации, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Крона и др.).

В настоящее время на основе сульфатированных полисахаридов из морских водорослей предлагаются различные составы и методы для блокирования миграции лейкоцитов, подавления воспалительных реакций и ангиогенеза с целью использования их для лечения послеоперационных спаек, артрита и псориаза. Эти новые терапевтические стратегии требуют своего скорейшего развития и применения в практической медицине.

Работа выполнена в рамках гранта МНТЦ, проект № 4000.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бичучер А.М., Козлов Л.В. // Экспер. и клин. фармакол. 2007. Т. 70. № 6. С. 25.
2. Бовин Н.В., Усов А.И., Ушакова Н.А. // Вопр. мед. химии. 1998. № 2. С. 135.
3. Богомаз Т.А. Механизмы регуляции системы комплемента человека некоторыми природными факторами: Дис. ... канд. мед. наук. СПб.: СПб. гос. мед. ун-т им. И.П. Павлова, 2006. 119 с.
4. Ермак И.М., Давыдова В.Н., Аминин Д.Л. // Тихоокеанск. мед. журн. 2009. № 3. С. 40.
5. Запорожец Т.С. Клеточные и молекулярные механизмы иммуномодулирующего действия биополимеров морских гидробионтов: Дис. ... д-ра мед. наук. Владивосток: ВГМУ, 2006. 365 с.
6. Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н. Иммуноактивные биополимеры из морских гидробионтов. Владивосток: Изд-во ТИНРО-центра, 2007. 219 с.
7. Имбс Т.И., Шевченко Н.М., Суховерхов С.В., Семёнова Т.Л., Скрипцова А.В., Звягинцева Т.Н. // Химия природных соединений. 2009. № 6. С. 661.

8. Киселев С.А., Чичерин Д.С., Харитонов Д.В. Качество жизни. М.: Медицина, 2004. № 2. 125 с.
9. Кузнецова Т.А. Коррекция иммунитета и гемостаза биополимерами из морских гидробионтов: Дис. ... д-ра мед. наук. М.: НИИВС им. И.И. Мечникова РАМН, 2009. 316 с.
10. Кузнецова Т.А. // Бюл. эксп. биол. и мед. 2009. Т. 147, № 1. С. 71.
11. Кузнецова Т.А., Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н., Звягинцева Т.Н., Шевченко Н.М., Имбс Т.И., Мандракова Н.В., Мельников В.Г. // Вестн. ДВО РАН. 2011. № 2. С. 147.
12. Назарова И.В. Влияние полисахаридов из морских водорослей и трав на систему комплемента: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток: ВГМУ, 1999. 24 с.
13. Назарова И.В., Хотимченко Ю.С., Шевченко Н.М., Горбач В.И., Лукьянов П.А. // Бюл. эксп. биол. мед. 2001. Т.131. № 3. С. 290.
14. Тутельян В.А. Микронутриенты в питании здорового и больного человека. М.: Колос, 2002. 424 с.
15. Усов А.И., Билан М.И. // Успехи химии. 2009. Вып. 78, № 8. С. 846.
16. Устюжанина Н.Е. // Тез. XVIII Менделеевского съезда. 2003. Казань. С. 45.
17. Ушакова Н.А., Михайлов В.И., Мазуров А.В., Берман А.Е., Преображенская М.Е. // Вопр. мед. химии. 1999. № 5. С. 447.
18. Back H.-I., Kim S.-Y., Park S.-H. // FASEB J. 2011. V. 25. № 2. P. 35.
19. Blondin C., Fischer E., Boisson-Vidal C., Jozefonvicz J. // Mol. Immunol. 1994. V. 31. № 4. P. 247.
20. Cardoso M.L., Xavier C.A.C., Bezerra M.B.E., Paiva A.O.A., Carvalho M.F.G., Benevides M.M.B., Rocha F.A.C., Leite E.L. // Planta Med. 2010. V. 76. № 2. P. 113.
21. Chen H.-C. // Am. J. Gastroenterol. 2007. V. 102. P. 725.
22. Chen D., Wu X.Z., Wen Z.Y. // Panminerva Med. 2008. V. 50. P. 177.
23. Chung H.-J., Jeun J., Houg S.-J., Jun H.-J., Kweon D.-K., Lee S.-J. // Phytotherapy Res. 2010. V. 24. P. 1078.
24. Clement M.J., Tissot B., Chevolut L., Adjadj E., Du Y., Curmi P.A., Daniel R. // Glycobiol. Advance Access. 2010. V. 3. P. 1225.
25. Cui Y.-Q., Zhang L.-J., Zhang T. // Clin. Exp. Pharm. Physiology. 2010. V. 37. P. 422.
26. Cumashi A., Ushakova N.A., Preobrazhenskaya M.E., D'Incecco A., Piccoli A., Totani L., Tinari N., Morozevich G.E., Berman A.E., Bilan M.I., Usov A.I., Ustyuzhanina N.E., Grachev A.A., Sanderson C.J., Kelly M., Rabinovich G.A., Iacobelli S., Nifantiev N.E. // Glycobiology. 2007. V. 17. P. 541.
27. D'Ayala G.G., Malinconico M., Laurienco P. // Molecules. 2008. V. 13. P. 2069.
28. Do H., Pyo S., Sohn E.N. // J. Nutr. Biochem. 2010. V. 21. P. 671.
29. Gibson G.R., Robertson M.B. // J. Nutr. 1995. V. 125, № 6. P. 1401.
30. Granert C., Raud J., Xie X., Lindquist L., Lindbom L. // J. Clin. Invest. 1994. V. 93. P. 929.
31. Granert C., Raud J., Waage A., Lindquist L. // Inf. Immunity. 1999. V. 67. № 5. P. 2071.
32. Honya M., Mori H., Akari Y., Nisizawa K. // Hydrobiologia. 1999. V. 398. P. 411.
33. Hwang P.A., Chien S.-Y., Chan Y.-L., Mei-Kuang L., Wu C.-H. // J. Agric. Food Chem. 2011. V. 5. № 2. P. 2062.
34. Ishihara K., Qyamada C., Matsushima R., Murata M., Muraoka T. // Biosci. Biotechnol. Biochem. 2005. V. 69. № 10. P. 1824.
35. Iwamoto K., Hiragun T., Takahagi S., Yanase Y., Morioka S., Mihara S., Kameyoshi Y., Hide M. // Arch. Dermatol. Res. 2010. V. 35. P. 86.
36. Jiao G., Yu G., Zhang J., Ewart S. // Mar. Drugs. 2011. V. 9. P. 196.
37. Jimenez-Eskrig A., Sanchez-Muniz F. J. // Nut. Res. 2000. V. 20. P. 585.
38. Jothisarawathi S., Babu B., Rengasamy R. // J. Appl. Phycol. 2006. V. 18. P. 161.
39. Kang J.Y., Khan M.N.A., Park N.H., Cho J.Y., Lee M.C., Fujii H., Hong Y.K. // J. Ethnopharmacol. 2008. V. 116. P. 187.
40. Kang C.-H., Choi Y.H., Choi I.-W., Lee J.-D., Kim G.-Y. // Trop. J. Pharmaceutical Res. 2011. V. 10. № 2. P. 161.
41. Kimura C., Koyama T., Oike M., Ito Y. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000. V. 274. P. 736.
42. Kwak K.W., Cho K.S.I., Hahn O.J., Lee K.H., Lee B.Y., Ko J.J., Chung K.H. // Korean J. Hematol. 2010. V. 45. № 1. P. 51.
43. Leonard S.G., Sweeney T., Bahar P., Lynch B.P., O'Doherty J.V. // British J. Nutrition. 2011. V. 105. P. 549.
44. Ley K., Linnemann G., Meinen M., Stoolman L.M., Gaethgens P. // Blood. 1993. V. 81. P. 177.
45. Leyro J.M., Castro R., Arranz J.A., Lamas J. // Int. Immunopharmacol. 2007. V. 7. № 7. P. 879.
46. Loke M.F., Lui S.Y., Nag B.L. // FEMS. 2007. V. 50. № 2. P. 231.
47. Lutau N., Nilsson J., Wadstrom T., Ljungh A. // Appl. Biochem. Biotechnol. 2011. V. 164. № 1. P. 1.
48. Lynch M.B., Sweeney T., Callan J.J. // J. Sci. Food Agriculture. 2010. V. 90. № 3. P. 430.
49. Margret R.J., Kumaresan S., Ravicumar S. // J. Environ. Biol. 2009. V.30. № 5. P. 899.
50. Maruyama H., Tamauchi H., Hashimoto M., Nakano T. // Int. Arch. Allergy Immunology. 2005. V. 137. № 4. P. 289.
51. Matsui M.S., Muizzuddin N., Arad S. // Appl. Biochem. Biotechnol. 2003. V. 104. № 1. P. 13.

52. *Matsumoto S., Nagaoka M., Hara T., Kimura-Tagaki I., Mistuyama K., Ueyama S.* // Clin. Exp. Immunol. 2004. V. 136. № 3. P. 432.
53. *Myers S.P., O'Connor J., Fitton J.H., Brooks L.O., Rolfe M.I., Conneffan M.I., Wohlmuth H.C., Morris C.A.* // Biologics. 2010. V. 4. P. 33.
54. *Myers S.P., O'Connor J., Fitton J.H., Brooks L.O., Morris C.A.* // Biologics. 2011. V.5. P. 45.
55. *Mytar B., Gawlika M., Szatanek R., Woloszin M., Ruggiero I., Piekarska B., Zembala M.* // Inflamm. Res. 2004. V. 53. № 3. P. 100.
56. *O'Sullivan L., Murphy B., McLoughlin P., Duggan P., Lawlor P.G., Hughes H., Gardiner G.E.* // Mar. Drugs. 2010. V. 8. P. 2038.
57. *Park S.-B., Chun K.-R., Kim J.K., Suk K., Jung Y.-M., Lee W.-H.* // Phytotherapy Research. 2010. V. 24. P. 1384.
58. *Quanbin Z., Zhien L., Gefei Z., Niu X.* // Chin. J. Oceanol. Limnol. 2003. V. 21. № 4. P. 324.
59. *Ramberg J.E., Nelson E.D., Sinnot R.A.* // Nutrition J. 2010. V. 9. P. 54.
60. *Rioux L.E., Turgeon S.L., Beaulieu M.* // Phytochemistry. 2010. V. 71. P. 1586.
61. *Rodzinski E., Jones T., Burnette W.N., Burroughs M., Tuomanen E.I.* // J. Infect. Dis. 1993. V. 168. P. 1422.
62. *Sato S., Tanbara K.* // Bull. Japan. Soc. Sci. Fish. 1980. V. 46. № 6. P. 749.
63. *Senni K., Gueniche F., Foucault-Bertaud A., Igondjo-Tehen S., Fioretti F.* // Arch. Biochem. Biophys. 2006. V. 445. № 1. P. 56.
64. *Shibata H., Imuro M., Uchiya N.* // Helicobacter. 2003. V. 8. № 1. P. 59.
65. *Shimaoka M., Ikeda M., Iida M., Taenaka N., Yoshiya I., Honda T.* // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996. V. 153. № 1. P. 307.
66. *Siqueira R.C.L., daSilva M.S.J., de Alencar D., Wylane M.M., Pereira M.G., Cavada B.S., Sampaio A.H., Farias W.R.L., Assrey A.M.* // Pharm. Biology. 2011. V. 49. № 2. P. 167.
67. *Sweeney T., Dillon S., Fanning J., Mannion C., Leonard F., O'Doherty J.V.* // Animal. 2011. V. 165. № 1. P. 85.
68. *Teixeira M.M., Hellewell P.* // Brit. J. Pharmacol. 1997. V. 120. P. 1059.
69. *Tissot B., Montdargent B., Chevotot L., Varenne A., Descroix S., Gareil P., Daniel R.* // Biochem. Biophys. Acta. 2003. V. 1651. № 1–2. P. 5.
70. *Tissot B., Daniel R., Place Ch.* // Eur. J. Biochem. 2003. V. 270. № 23. P. 4714.
71. *Varki A.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994. V. 91. P. 7390.
72. *Wang Y., Han F., Hu B., Li J.B., Yu W.G.* // Nut. Res. 2006. V. 26. P. 597.
73. *Zen K., Liu Y., Cairo Y.D., Parkos C.A.* // J. Immunol. 2002. V. 169. P. 5270.
74. *Zhang X.W., Liu Q., Thorlacius H.* // Scand. J. Gastroenterol. 2001. V. 36. № 3. P. 270.
75. *Zvyagintseva T.N., Shevchenko N.M., Nazarova I.O., Scobun A.S., Luc'jano P.A., Elyakova L.A.* // Comp. Biochem. Physiol. 2000. V. 26. P. 209.
76. *Yanase Y., Hiragun T., Uchida K., Ishii K., Oomizu S., Suzuki H., Mihara S., Iwamoto K., Matsuo H., Onishi N., Hide M.* // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2009. V. 387. P. 435.
77. *Yang J.W., Yoon S.Y., Oh S.J., Kim S.K., Kang K.W.* // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2006. V. 346. № 1. P. 345.
78. *Yarnell E.N.D., Abascal K.B.S.* // Altern. Complement. Ther. 2008. V. 14. № 3. P. 139.

Anti-Inflammatory Effects of Sulfated Polysaccharides from Sea Brown Algae

**N. N. Besednova, T. S. Zaporozhets, I. D. Makarenkova, T. A. Kuznetsova,
S. P. Kryzhanovskii, T. N. Zvyagintseva, V. G. Melnikov**

*Research Institute of Epidemiology and Microbiology Siberian Branch, Russian
Academy of Medical Sciences, Vladivostok, Russia
Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far East Branch, Russian Academy of Sciences,
Vladivostok, Russia*

The current concepts of anti-inflammatory effects of sulfated polysaccharides from sea brown algae are discussed. In immune responses, polysaccharides are shown to play a dual part as initiators or inhibitors of the inflammatory process. The available literature and authors' data show that sulfated polysaccharides from marine algae can be potentially used as the basis for creating a new generation of immunobiological preparations for treatment of allergic, autoimmune diseases and other inflammatory processes of various genesis that are accompanied by the hyperproduction of proinflammatory cytokines, nitric oxide and complement.