

Морские водоросли и сахарный диабет 2 типа: новые стратегии в терапии

Н. Н. БЕСЕДНОВА¹, С. П. ЕРМАКОВА², Т. А. КУЗНЕЦОВА¹, *И. Д. МАКАРЕНКОВА¹,
С. П. КРЫЖАНОВСКИЙ³, Б. Г. АНДРЮКОВ¹, Т. С. ЗАПОРОЖЕЦ¹

¹ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Владивосток

² Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

³ Медицинское объединение ДВО РАН, Владивосток

Algae and Type 2 Diabetes: New Treatment Strategies

N. N. BESEDNOVA¹, S. P. ERMAKOVA², T. A. KUZNETSOVA¹,
*I. D. MAKARENKOVA¹, S. P. KRIZHANOVSKY³, B. G. ANDRYUKOV¹, T. S. SAPOROZHETS¹

¹ Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok

² G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok

³ Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok

Обзор содержит материалы последних лет, касающиеся действия экстрактов, полисахаридов и полифенолов из морских водорослей при сахарном диабете 2-го типа, являющихся потенциальной основой для создания эффективных антигипергликемических средств. Эти биополимеры являются поливалентными биомодуляторами, обладающими многокомпонентным действием при диабете. Они снижают уровень глюкозы в крови, повышают продукцию инсулина, уменьшают инсулинорезистентность, ингибируют продукцию α -амилазы и α -глюкозидазы, обладают антиоксидантной и противовоспалительной активностью, защищают ткани поджелудочной железы, печени и почек от высоких концентраций глюкозы. Морские водоросли — перспективные кандидаты для создания лекарственных препаратов нового поколения с ассоциированной активностью, продуктов функционального питания и биологически активных добавок к пище для использования при сахарном диабете 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, сульфатированные полисахариды, полифенолы, фукоидан, экстракты, водоросли.

The review contains recent materials on the effects of extracts, polysaccharides, and polyphenols from brown algae in type 2 diabetes mellitus, which are a potential basis for creating effective antihyperglycemic agents. These biologically active substances are polyvalent biomodulators that have a multi-component effect in diabetes. These biopolymers reduce blood glucose levels, increase insulin production, decrease insulin resistance, inhibit α -amylase and α -glucosidase production, have antioxidant and anti-inflammatory activity, protect pancreatic, liver, and kidney tissues from high glucose concentrations. Algae are promising candidates for creating new generation drugs with associated activity, functional foods and dietary supplements for use in type 2 diabetes mellitus.

Keywords: type 2 diabetes, sulfated polysaccharides, polyphenols, fucoidan, extracts, algae.

Введение

В настоящее время Всемирная организация здравоохранения определяет ситуацию с сахарным диабетом как «неинфекционную эпидемию». Эксперты предполагают, что к 2025 г. в мире будет около 300 млн больных диабетом. Международная федерация диабета прогнозирует увеличение заболеваемости во всем мире к 2030 г. с 8,3 до 9,9% [1].

Сахарный диабет 2 типа (СД-2) является одной из 10 ведущих причин смерти в развитых странах. В 80% случаев гибель пациентов обус-

ловлена в первую очередь сердечно-сосудистыми заболеваниями (инфаркт миокарда, инсульт), тогда как от самого СД-2 погибают не более 1% больных. В связи с этим кардиологическая ассоциация США, например, относит сахарный диабет к сердечно-сосудистой патологии.

Лечение диабета, в основном, включает в себя получение стойкого снижения гипергликемии с использованием пероральных гипогликемических средств в дополнение к вводимому парентерально инсулину. Тем не менее, заметные побочные эффекты таких препаратов являются основной причиной поиска альтернативных методов лечения, которые могут сопровождаться менее серьезными нежелательными явлениями или не будут иметь их совсем [2].

© Коллектив авторов, 2019

*Адрес для корреспонденции: 690087, Владивосток, Сельская, 1, Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, e-mail: ilona_m@mail.ru

Одним из возможных путей повышения эффективности лечения СД-2 и предотвращения нежелательных эффектов является коррекция функций организма с использованием в качестве вспомогательной терапии биологически активных веществ (БАВ) из морских гидробионтов, представляющих собой сложные химические соединения, в том числе и не образующиеся в ряде случаев в организме человека. К ним относятся полисахариды (в том числе, сульфатированные — СПС), лектины, полифенолы и пр., обладающие антиоксидантной, гиполипидемической, иммуномодулирующей, гипогликемической, противовоспалительной, антикоагулянтной активностями и характеризующиеся отсутствием токсичности [3]. Широкий полифункциональный спектр действия биологически активных веществ из гидробионтов и их способность эффективно воздействовать на патогенетические мишени при СД-2 позволяют рекомендовать многие из этих соединений в качестве основы для разработки новых лекарственных препаратов, биологически активных добавок к пище (БАД) и дополнительных ингредиентов в продукты функционального питания.

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

Большого внимания при диабете требует также окислительный стресс, играющий как и предыдущие факторы, значительную роль в возникновении осложнений и являющийся одним из патогенетических механизмов при этой патологии [4]. Активация свободнорадикального окисления наблюдается как при впервые выявленном СД-2, так и при длительном течении болезни [5]. Свободные радикалы могут способствовать развитию гипергликемии за счёт дисфункции митохондрий, а неферментативное гликозилирование — развитию окислительного стресса, поскольку гликозилированные белки являются источником свободных радикалов [6]. В свою очередь, окислительный стресс вызывает дисфункцию эндотелия, которая играет ключевую патогенетическую роль в развитии микро- и макроангиопатий. Окислительный стресс, индуцированный гипергликемией, запускает механизмы повреждения β -клеток поджелудочной железы и тем самым ускоряет прогрессирование болезни.

Одной из важнейших мишеней лекарственного воздействия при СД-2 являются α -глюкозидаза и α -амилаза. Альфа-амилаза — фермент, участ-

вующий в разрушении крахмала и гликогена, расщепляет α -(1—4)-связи, главным образом, в амилозе и частично в амилопектине; α -глюкозидаза принимает участие в переваривании углеводов, является ферментом класса гидролаз, катализирующим гидролитическое расщепление мальтозы на две молекулы глюкозы, и действующим также и на другие α -D-глюкозиды.

Назначение пациентам с диабетом только сахароснижающих препаратов не позволяет одновременно охватить несколько ключевых сторон патогенеза, а, следовательно, добиться целевых показателей гликемии и предотвратить развитие сосудистых осложнений этого заболевания. До настоящего времени не существует лекарств или методов лечения СД-2, которые при значительном терапевтическом эффекте были бы совершенно безопасными для организма [7].

В связи с этим в настоящем обзоре представлены литературные материалы последних лет о потенциальных возможностях экстрактов, полисахаридов и полифенолов морских водорослей одновременного воздействия на несколько ключевых мишеней патогенеза СД-2: уровень инсулина в крови, толерантность к глюкозе, продукцию α -амилазы и α -глюкозидазы, а также оксидативный стресс.

Экстракты

В последние годы из-за побочных нежелательных эффектов синтетических гипогликемических препаратов стал очень популярным поиск альтернативных терапевтических подходов. Особый интерес в этом плане представляют морские водоросли, поскольку экстракты из них эффективны при ряде заболеваний, не имеют побочных эффектов или они незначительны, стоимость их получения невысока.

Водоросли обладают высоким биомедицинским потенциалом, так как являются богатейшим источником структурно разнообразных биологически активных соединений, которые чаще всего отсутствуют в наземных растениях. Эти гидробионты и их метаболиты уже давно являются или пищевыми продуктами, или компонентами продуктов функционального питания.

Большинство научных исследований, касающихся антидиабетического действия морских водорослей, проведено в экспериментах на животных или клеточных культурах с использованием экстрактов и даже порошков из этих гидробионтов, что обусловлено, с одной стороны, необходимостью получения доступных всем слоям населения средств для коррекции углеводного и липидного обмена при диабете, с другой — стремлением разработать дешёвую технологию получения нетоксичных и достаточно эффективных антидиабетических средств. Однако пока ещё много

неясных вопросов, связанных с ролью отдельных БАВ в антидиабетических эффектах экстрактов и порошков, которые требуют своего решения.

Хроническое воспаление в жировой ткани играет важную роль в развитии инсулинорезистентности. Высокая стоимость и ряд неблагоприятных побочных эффектов средств против ожирения и воспаления обуславливают проведение скрининга природных источников противовоспалительных средств.

В связи с этим обращают на себя внимание исследования J.-H. Oh и соавт. [8], получивших обнадеживающие результаты при использовании у мышей C57BL/6N, в течение длительного времени находившихся на диете с высоким и низким содержанием жира, порошков 4 видов сухих водорослей. Авторы установили, что добавление в корм животных бурых водорослей, особенно *Saccharina japonica*, в виде порошков в количестве 5% от суточного рациона может ингибировать воспалительные явления в жировой ткани, а также приводить к снижению инсулинорезистентности и концентрации глюкозы в крови по сравнению с показателями контрольной группы (уровень глюкозы: $175,8 \pm 3,35$ мг/дл у мышей, получавших порошок водоросли, и $227,6 \pm 1,46$ мг/дл у контрольных животных). В жировой ткани семенников мышей, получавших в составе диеты с повышенным содержанием жира порошки сухих водорослей, количество погибших адипоцитов было в три раза меньше по сравнению с животными контрольной группы. У этих же мышей наблюдалась более низкая экспрессия макрофагами провоспалительного IL-6. Особенно выражено это было при использовании порошка водоросли *S.japonica*.

Известно, что в развитии воспаления, связанного с ожирением, значительную роль играют макрофаги костномозгового происхождения. J.-H. Oh и соавт. [8] обрабатывали эти клетки агонистом толл-подобных рецепторов (TLR) — липополисахаридом для стимуляции воспалительного ответа. У мышей, получавших диету с повышенным содержанием жира, наблюдалась более выраженная экспрессия IL-1 β макрофагами по сравнению с экспрессией интерлейкина клетками мышей, получавших такую же диету в комбинации с водорослями ($8,73 \pm 0,52$ пг/мл и $3,83 \pm 0,53$ пг/мл, соответственно). Наиболее высокий показатель ингибирования продукции IL-6 был отмечен для макрофагов мышей, получавших диету с высоким содержанием жира вместе с порошком водоросли *S.japonica* (мыши, получавшие только жировую диету, — $1051 \pm 6,70$ пг/мл; мыши, получавшие диету и *S.japonica* — $1008 \pm 1,36$ пг/мл). Остальные водоросли такого выраженного противовоспалительного эффекта не оказывали. Увеличение системной чувствительности к инсулину у мышей, получавших

водоросли, авторы связывают с низкими показателями гибели адипоцитов в жировой ткани гонад, а также с меньшей степенью примирования макрофагов.

Как следует из приведённых результатов, не все водоросли обладают высоким противодиабетическим потенциалом. В исследованиях J.-H. Oh и соавт. [8] только один из четырех видов водорослей — *S.japonica* — проявлял достаточно высокую активность как антидиабетический агент, обладающий при этом и значительным противовоспалительным потенциалом. Действие остальных трёх — *Undaria pinnatifida*, *Hizikia fusiforme* и *Sargassum fulvellum* было значительно слабее. Однако, по-видимому, даже использование в рационе больных с ожирением и СД-2 некоторых водорослей в виде порошков может внести положительный вклад в лечение таких пациентов.

В зависимости от растворителя, используемого для получения экстрактов водорослей, последние могут иметь высокое содержание полифенолов и других низкомолекулярных соединений (этилацетатные экстракты) или содержать до 70–80% полифенольных соединений и 20–30% полисахаридов (этанольные экстракты), или >90% полисахаридов и очень небольшое количество полифенолов (водные экстракты) [9].

О способности этилацетатных экстрактов зелёной (*Ulva fasciata*) и бурой (*Sargassum wightii*) водорослей снижать уровень глюкозы в крови мышей с экспериментальным стрептозотациновым диабетом сообщили L. Mohapatra и соавт. [10]. Общее содержание полифенолов в экстракте составляло $207,23 \pm 2,41$ мг/г. Оба экстракта были нетоксичны до 2000 мг/кг. Уровень глюкозы в плазме крови натощак у животных, получавших экстракты в дозе 200 мг/кг, значимо снизился уже на 6-й день после начала лечения. В глюкозотолерантном тесте, определяющем способность организма эффективно использовать глюкозу после еды или нагрузки глюкозой, наблюдалось уменьшение толерантности к ней.

При диабете комплекс характерных особенностей липидного состава крови, получивший название «диабетическая дислипидемия», включает повышенную концентрацию общих сывороточных триглицеридов (ТГ) вследствие увеличения транспортировки свободных жирных кислот из жировой ткани, ТГ очень низкой плотности, низкую концентрацию липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и в целом нормальную концентрацию общего холестерина (ОХ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). У животных, леченных экстрактами водорослей в дозе 200 мг/кг, имело место значимое снижение ТГ и ЛПНП в крови и ТГ в печени и мышцах. Оба экстракта значительно повышали содержание гликогена в печени и мышцах, а также обладали антиоксидантными свойствами — увеличивали уровень су-

пероксиддисмутазы (СОД) в скелетных мышцах [10]. Антидиабетический эффект экстрактов водорослей авторы связывают с гипогликемическим, антиоксидантным и липидрегулирующим действием, а также со способностью ингибировать α -амилазу.

Известно, что уровень гликогена в различных тканях, особенно в печени и скелетных мышцах является прямым отражением активности инсулина, стимулирующего активность гликоген-синтазы и ингибирующего гликоген-фосфатазу. Уменьшение содержания гликогена в печени при диабете происходит из-за недостатка инсулина, что приводит к инактивации гликоген-синтазы. В работе [11] показано резкое уменьшение количества гликогена в печени и в скелетных мышцах мышей с экспериментальным диабетом. Так, в печени животных с диабетом количество гликогена составляло $10,5 \pm 1,87$ мг/г ткани, а у интактных животных — $32,37 \pm 3,75$ мг/г ткани. У мышей, получавших экстракты, наблюдался подъём уровня гликогена (экстракт *S.wightii* — $22,37 \pm 2,5$ мг/г, экстракт *U.fasciata* — $28,62 \pm 2,5$ мг/г ткани). По их мнению, использование экстрактов этих водорослей может свести к минимуму развитие серьёзных осложнений у больных диабетом 2-го типа.

У животных с экспериментальной гипергликемией наблюдалась деструкция гепатоцитов, клеток паренхимы и выраженный стеатоз, тогда как у мышей, получавших этилацетатные экстракты, отмечены положительные морфологические изменения, в частности, снижение жировой инфильтрации печени и явлений гепатоза. На основании полученных результатов авторы считают, что необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих результатов и разработки рекомендаций по питанию этими морскими водорослями для пациентов с диабетом 2-го типа [10].

Скелетные мышцы играют ключевую роль в поддержании гомеостаза глюкозы [11]. Передача сигналов инсулина, способствующих поглощению глюкозы в скелетных мышцах, инициируется активацией фосфатидил-инозитол-3 киназы и протеин-киназы (семейство протеинкиназы В). Кроме того, 5'-аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (АМРК) является ещё одной важной сигнальной молекулой, способствующей внутриклеточному поглощению глюкозы независимо от инсулина. АМРК активируется физическими упражнениями и антидиабетическими препаратами (например, метморфином), а также различными фитохимическими веществами.

S. Y. Kang и соавт. [12] на модели клеток скелетных мышц *in vivo* и *in vitro* установили, что водные экстракты двух бурых водорослей *S.japonica* и *H.fusiforme* способны стимулировать включение в миобласты клеточной линии C₂C₁₂, результаты

при этом были сопоставимы с таковыми при действии инсулина. В составе экстрактов было установлено незначительное количество полифенолов: 2,084 (*S.japonica*) и 3,215 (*H.fuziforme*) мкг галловой кислоты/мл. Оба экстракта дозозависимо ингибировали активность α -глюкозидазы. При этом экстракт *H.fuziforme* в концентрации 8 мг/мл значительно интенсивнее ингибировал фермент (87,02%) по сравнению с экстрактом *S.japonica* (27,53%). Важно отметить тот факт, что под действием экстрактов не снижалась жизнеспособность клеток. Длительное кормление мышей (16 нед.) измельчёнными лиофилизированными водорослями позволило установить, что активность белков, связанных у этих животных с сигнальным путём действия инсулина (АКТ и АМРК) была значительно выше, чем у мышей, не получавших гидробионты.

В этих же экспериментах было установлено и противовоспалительное действие экстрактов. У мышей, получавших водные экстракты водорослей *S.japonica* и *H.fusiforme*, было отмечено двукратное снижение уровня провоспалительного цитокина TNF α в мышцах.

Авторы позиционируют водные экстракты водорослей в качестве потенциальных терапевтических агентов для снижения мышечной резистентности к инсулину, однако, как и большинство авторов, работавших с такими объектами, не определяют содержание других компонентов (например, полисахаридов). Поэтому авторы указывают на необходимость изучения компонентов экстрактов или их сочетаний для установления ответственных за эту активность веществ.

Для коррекции нарушений в печени и селезёнке, связанных с патологическими изменениями углеводного и липидного обменов у крыс Sparague–Dawley с экспериментальным диабетом и ожирением, M. Motshakeri и соавт. [13] использовали водный и этанольный экстракты бурой водоросли *Sargassum polycystum*. У крыс с диабетом был значительно повышен уровень глюкозы в крови ($20,3 \pm 0,8$ ммоль/л против $4,9 \pm 0,3$ ммоль/л у интактных животных), а также гликозилированного гемоглобина. Пероральное применение как этанолового, так и водного экстрактов *S.polycystum* (в дозах 150 и 300 мг/кг массы тела) значительно снижало уровень глюкозы в крови крыс. Авторы также представили в работе картину патоморфологических изменений тканей печени и почек. Оказалось, что оба экстракта оказывали защитное или восстанавливающее действие на клетки островков Лангерганса в поджелудочной железе крыс, значительно уменьшали явления некроза, а в печени и почках — дегенеративные изменения, восстанавливалось также нормальное строение органов. Число некротизированных клеток в поджелудочной железе и в печени снижалось при до-

зе 300 мг/кг этанольного экстракта ($29,46 \pm 1,47\%$ против $51,14 \pm 1,57\%$ у крыс с диабетом, получавших экстракт; $5,4 \pm 0,2\%$ против $62,8 \pm 0,6\%$ у диабетических крыс, соответственно).

В другой работе этих авторов [14] на долгосрочной модели ожирения и СД-2 параллельно с диабетическими были определены значения липидного обмена. Было установлено, что использование этанольных экстрактов водорослей не только значительно снижало уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина в крови, но и вносило положительные коррективы в измененный липидный обмен диабетических крыс.

Комбинация IL-1 β и IFN γ индуцирует гибель β -клеток поджелудочной железы посредством индукции синтеза NO и экспрессии iNOS, что коррелирует со снижением секреции инсулина в клетках RIN. Этанольный экстракт в дозах 10 и 25 мкг/мл значительно снижал продукцию NO в клетках RIN (с 30,7 мкмоль/л до 24,7 и 21,6 мкмоль/л, соответственно) и в зависимости от дозы ингибировал экспрессию белка iNOS, уменьшал гибель β -клеток. До воздействия на клетки экстракта жизнеспособность клеток, обработанных IL-1 β и IFN γ , составляла 44,8%. Добавление этанольного экстракта (в дозах 10 и 25 мкг/мл) увеличивало жизнеспособность β -клеток до 61,3 и 65,9%, соответственно.

Этанольный экстракт водоросли увеличивал также секрецию инсулина клетками RIN и усиливал поглощение глюкозы адипоцитами 3T3-L1, демонстрируя, по мнению авторов, перспективность использования в качестве антидиабетического средства. Что же касается действующего начала, то экстракт содержит различные типы химических компонентов от полифенолов и стеролов до витаминов и минералов [15].

Метанольный экстракт водоросли *Sargassum hystrix*, в составе которого, как правило, регистрируется высокое содержание полифенолов, обладал способностью снижать уровень глюкозы до и после приёма пищи у крыс с экспериментальным стрептозотациновым диабетом, предотвращал развитие некроза поджелудочной железы и восстанавливал β -клетки [2].

Одним из подходов к лечению СД-2 является ингибирование активности α -амилазы и α -глюкозидазы — важнейших мишеней лекарственного воздействия. Ингибиторы этих ферментов замедляют расщепление сложных углеводов на простые сахара, тем самым снижая поглощение глюкозы.

Экстракты водорослей в качестве ингибиторов ферментов не дают побочных явлений, которые вызывают синтетические препараты. Ингибиторы α -глюкозидаз не стимулируют секрецию эндогенного инсулина, поэтому их замедляющее влияние на развитие СД-2 у лиц с нарушением толерантности к глюкозе И. Ю. Демидова и Т. Е. Чазова [16] объясняют протективным действием

препаратов на функцию β -клеток, что обеспечивает постпрандиальную нормогликемию.

Наиболее частым побочным эффектом официнальных лекарственных препаратов акарбозы и миглитол, которые используют в качестве ингибиторов α -амилазы и α -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 само по себе не опасно, но неприятно для пациентов и приводит в ряде случаев к отказу от применения препаратов.

В связи с тем, что в практической медицине используются единичные лекарственные препараты — ингибиторы α -глюкозидаз, актуален поиск соединений, не оказывающих развитие побочных эффектов, но являющихся ингибиторами ферментов. Так, М. Н. Park и J. S. Han [17] установили гипогликемический эффект метанолового экстракта из бурой водоросли *Padina arborescens* у мышей с экспериментальным диабетом, вызванным стрептозотацином. Авторы определяли ингибирующее действие метанольного экстракта на α -глюкозидазу и α -амилазу, а также уровень глюкозы в крови. Ингибирующий эффект метанольного экстракта водоросли по отношению к ферментам был выше, чем у акарбозы, концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) которой по отношению к α -глюкозидазе составила $0,34 \pm 0,02$ мг/мл; к α -амилазе — $0,45 \pm 0,04$ мг/мл, а IC_{50} экстракта водоросли — $0,26 \pm 0,05$ мг/мл и $0,23 \pm 0,003$ мг/мл, соответственно. Отмечено значительное подавление уровня глюкозы крови после приёма пищи у животных, получавших экстракт.

Продукты бурой водоросли в качестве ингибиторов гидролитических ферментов в тонком кишечнике авторы представляют в качестве компонентов функционального питания, что позволит уменьшить постпрандиальное увеличение глюкозы в крови в процессе смешанной углеводной диеты. В связи с этим, по мнению авторов, актуально продолжение исследований с целью точного определения действующего начала экстракта, поскольку при экстракции идёт извлечение биологически активных соединений различных классов.

Уровень и специфичность антиферментативной активности индивидуален для каждого вида водоросли. Так, при исследовании эффективности неочищенных водных экстрактов различных водорослей установлено, что очень высокая ингибирующая активность по отношению к α -глюкозидазе была характерна, например, для водного экстракта из зелёной водоросли *Halimeda macroloba* (IC_{50} — 6,388 мг/мл). Экстракты же из бурых

водорослей *Padina sulcata*, *Sargassum binderi* и *Turbinaria conoides* обладали более высокой ингибирующей активностью по отношению к дипептидилпептидазе-4 (фермент семейства сериновых пептидаз — DPP-4), стимулировали секрецию глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (GIP) [18] и глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), а также значительно интенсивнее снижали уровень глюкозы в сыворотке крови, массу печени и уровень ТГ, чем экстракт из зелёной водоросли *H. macroloba*. Кроме того, все экстракты положительно действовали на антиоксидантный статус, ингибировали процесс перекисного окисления липидов (уменьшалось содержание СОД в печени и скелетных мышцах), увеличивали содержание гликогена в печени и в скелетных мышцах [19].

Высокую оценку действию экстрактов водорослей при СД-2 дают в своём очень содержательном обзоре Y. Sharafuddin и соавт. [20], подробно излагающие свою точку зрения на механизмы их действия. В перечень эффектов экстрактов водорослей при диабете они включили ингибирование активности ферментов альдореуктазы, протеин-тирозин-фосфатазы 1β и дипептидилпептидазы-4, противовоспалительное действие, индукцию антиоксидантных ферментов в печени, стимуляцию транспорта глюкозы и инкретиновых гормонов, а также защиту β -клеток поджелудочной железы.

Интересные и перспективные исследования антидиабетического действия водно-этанольного экстракта бурой водоросли *S. oligocystum* в дозах 150 и 300 мг/кг у крыс с экспериментальным диабетом, вызванным стрептозотацином (60 мг/кг), проведены S. Akbarzadeh и соавт. [21]. Через месяц ежедневного приёма экстракта определяли уровень глюкозы, ОХ, ТГ, ЛПВП и ЛПНП в сыворотке крови, оценивали инсулинорезистентность, функцию β -клеток, а также исследовали гистопатологию поджелудочной железы. У крыс, получавших экстракт водоросли, был снижен уровень сывороточной глюкозы, а также показатель НОМА-IR (показатель, характеризующий инсулинорезистентность), повышен уровень НОМА-В (показатель, характеризующий функцию β -клеток) по сравнению с контролем (животные, не получавшие экстракт). Увеличение индекса НОМА-В и благоприятные гистологические изменения в поджелудочной железе указывают на положительное влияние экстракта на пролиферацию β -клеток у крыс с диабетом. У крыс, получавших экстракт в дозе 300 мг/кг, наблюдалась значительная регенерация β -клеток поджелудочной железы, увеличение количества и площади островков Лангерганса, в то время как у контрольных животных с экспериментальным диабетом имела место дегенерация островков.

Уровень ТГ сыворотки крови у животных, получавших экстракт, снижался по сравнению с контрольными животными. Поскольку в развитии диабета играет значительную роль окислительный стресс, что приводит к перекисному окислению липидов, разрывам ДНК и окислению белка, действие экстракта на липидный обмен, в частности, на уровень ТГ, может быть связано с наличием в нём компонентов с антиоксидантными свойствами. Авторы связывают защитное действие экстракта с наличием в нём полифенолов. Опираясь на результаты, полученные другими учёными, авторы не исключают, что эффект экстракта связан и с наличием в нём полисахаридов.

Хорошо известна связь между окислительным стрессом и гипергликемией. Окислительный стресс считается ключевым механизмом токсического действия глюкозы в β -клетках поджелудочной железы. Антиоксидантные эффекты экстрактов водорослей и их отдельных метаболитов описаны в многочисленных работах, в связи с чем мы на этом не останавливаемся. В последние годы появляется всё больше исследований, касающихся антиоксидантного действия экстрактов водорослей на оксидативный стресс при диабете [22, 23]. В работах обращается внимание на то, что экстракты, полученные разными методами, уменьшают уровень компонентов окислительного стресса и стимулируют синтез антиоксидантных ферментов.

Таким образом, как следует из многочисленных литературных источников, экстракты большинства морских водорослей достаточно эффективны в качестве вспомогательных средств для коррекции углеводного обмена, а их получение, несмотря на трудности в стандартизации, обходится значительно дешевле, чем индивидуальных БАВ. Однако все авторы отмечают необходимость исследования химического состава экстрактов для определения действующего начала в каждом конкретном случае.

Достаточно много исследований проведено с индивидуальными веществами, полученными из различных видов водорослей — полисахаридами, полифенолами и пр.

Полисахариды

Полисахариды морских водорослей являются сложными по структуре соединениями, поскольку содержат различные функциональные группы. Их относят к «поливалентным биомодуляторам», так как они обладают широким спектром биологической активности. Все эти свойства делают возможным использование этих соединений в качестве профилактических или лечебных противодиабетических агентов с разными механизмами действия.

Весьма перспективными являются результаты, полученные при исследовании антидиабети-

ческих свойств фукоиданов — сульфатированных полисахаридов из морских бурых водорослей. Они свидетельствуют о том, насколько активность полисахаридов зависит от вида водоросли и сезона её сбора.

Так, в работе К.Т. Kim и соавт. [24] установлено, что образцы фукоиданов с М.м. 5 kDa, 5-30 kDa, полученные из водорослей *Fucus vesiculosus* и *Ascophyllum nodosum*, при пероральном применении значимо снижали содержание глюкозы в крови мышей с экспериментальным СД-2. Фукоиданы по-разному ингибировали α -глюкозидазу — в зависимости от водоросли, из которой были получены, и сезона сбора гидробионтов. Фукоидан из *A.nodosum* был более мощным ингибитором активности фермента (IC_{50} — от 0,013 до 0,047 мг/мл), чем полисахарид из *F.vesiculosus* (IC_{50} — 0,049 мг/мл). Фукоидан из водоросли *A.nodosum* значимо (на 7–100% в зависимости от сезона сбора этого гидробионта) снижал также активность α -амилазы.

Дозо- и время-зависимая стимуляция секреции инсулина фукоиданом, полученным из бурой водоросли *F.vesiculosus*, была показана в системе *in vitro* на культуре клеток поджелудочной железы RIN-5F, при этом глибенкламид (сахароснижающий лекарственный препарат) не отменял действия фукоидана. Одновременно увеличивалась и концентрация аденозинмонофосфата [25]. Эти же авторы также показали увеличение секреции инсулина и уменьшение уровня глюкозы в крови крыс GK под действием полисахарида. Обработка клеток RIN-5F ингибитором аденилциклазы, снижающей образование сАМР, значительно уменьшала фукоидан-индуцированную секрецию инсулина, что свидетельствует о возможности стимуляции фукоиданом секреции инсулина и участии этого полисахарида в защите поджелудочной железы через сАМР сигнальный путь *in vivo* и *in vitro*.

Выделенный из бурой водоросли *S.wightii* новый сульфатированный полигалактопиранозил-фукопиранан (СПФ), имеющий структуру: $\rightarrow 1$)- α -Fucp-(2SO₃-)-(3 $\rightarrow$ 1)- α -Fucp-(2SO₃-)-(4 $\rightarrow$ 1)- β -Galp-(4 $\rightarrow$ 1)- β -Galp-, оказывал выраженное многостороннее действие [26]. С использованием структурных и химических методов показано, что цепь этого галактофукана, построена из (1 $\rightarrow$ 3)-связанных α -фукопиранозных звеньев, сульфатированных при С-2 и ацетилированных при С-4 и (1 $\rightarrow$ 4)-связанных остатков β -галактопиранозы.

Авторами проведено исследование фармакологических свойств СПФ, включая антиоксидантную, противовоспалительную, антидиабетическую и гипотензивную активности с использованием различных моделей *in vitro*. Сульфатированный полигалактопиранозил-фукопиранан связывал радикалы DPPH, ABTS + и Fe²⁺ (IC_{90} ~ 1 мг/мл). СПФ проявил более высокую селективную противовоспалительную активность в отно-

шении индуцированного провоспалительного фермента СОХ-2, чем в отношении конститутивного фермента СОХ-1. Он обладал также сильным ингибирующим действием на липоксигеназу-5 (СОХ-5, IC_{90} составила 1,02 мг/мл). Исследуемый полисахарид продемонстрировал значительно более высокие ($p < 0,05$) антидиабетические свойства в отношении α -амилазы (IC_{90} — 0,93 мг/мл) и α -глюкозидазы (IC_{90} — 1,48 мг/мл) по сравнению с антидиабетическими агентами акарбозой и дипротеином-А, а также обладал сильным ингибирующим действием на фермент дипептидилпептидазу-4 (IC_{90} — 0,11 мг/мл). Кроме того, СПФ проявлял антигипертензивную активность, путём воздействия на ангиотензинпревращающий фермент (IC_{90} — 0,2 мг/мл).

Таким образом, ранее не описанный СПФ авторы позиционируют как потенциальное противовоспалительное антидиабетическое, антигипертензивное средство (против диабета 2 типа), а также как природный антиоксидант.

В качестве антидиабетических соединений могут рассматриваться СПС не только из бурых, но и из других видов водорослей. W. Lin и соавт. [27] экспериментально обосновали гипогликемическое действие полисахарида из зелёной водоросли *Enteromorpha prolifera* (РЕР). В частности, авторы исследовали его действие на метаболизм глюкозы у крыс с экспериментальным диабетом. Полисахаридные компоненты этой водоросли представлены растворимыми сульфатированными гетерополисахаридами, обладающими многими полезными свойствами — антибактериальным, противовоспалительным, антиоксидантным, иммуномодулирующим, липидрегулирующим [28]. Полисахарид из этой водоросли (РЕР) на DEAE-целлюлозе был разделён на 4 компонента. Основным был компонент РЕР-2, содержащий 53,2% полисахаридов, 18,6% сульфатных групп, 11,5% белков и 12,4% урановых кислот. Анализ моносахаридного состава полисахаридов РЕР-2 показал, что он построен из рамнозы, глюкуроновой кислоты, арабинозы, фукозы, ксилозы и глюкозы (5,12:1,32:3,38:1,62:1:1,03, соответственно). Полисахарид в течение 4 нед. вводили внутривентрикулярно крысам с экспериментальным диабетом. По окончании лечения уровень глюкозы у животных, получавших РЕР (опытная группа), был ниже, чем у животных, получавших метморфин, и у нелеченных крыс (модель диабета).

В исследовании W. Lin и соавт. [27] показано, что полисахарид из *E.prolifera* (РЕР) в средней дозе (300 мг/кг) способен снижать уровень глюкозы в крови крыс с СД и значительно улучшать толерантность к глюкозе, что сопоставимо с результатами применения лекарственного препарата метморфина. Световая микроскопия позволила уста-

новить отсутствие изменений в поджелудочной железе интактных крыс. В модельной группе (экспериментальный диабет) объём островков был значительно уменьшен, отмечались конденсация ядер клеток, уменьшенные размеры цитоплазмы, атрофия и слабая окрашенность большинства островковых клеток. Наблюдалась обширная лимфоцитарная инфильтрация. В группе животных, получавших метморфин, морфологические изменения были не такими выраженными, как в модельной группе. В группах крыс, получавших разные дозы РЕР, количество островков и β -клеток поджелудочной железы было значительно увеличено, морфология и структура органа были, в основном, нормальными, цитоплазма — гомогенной, лимфоцитарная инфильтрация не регистрировалась. Все эти наблюдения свидетельствовали о том, что полисахарид из зелёной водоросли *E.prolifera* может рассматриваться как потенциальное антидиабетическое средство.

Через 4 нед. после окончания цикла ежедневного внутрижелудочного введения полисахарида крысам с экспериментальным диабетом в сыворотке крови значительно снизился уровень малонового диальдегида, а активность супероксиддисмутазы (ключевого внутриклеточного антиоксиданта, удаляющего супероксидные анионные радикалы в организме) и глутатионпероксидазы (акцептора, сохраняющего структуру и целостность мембраны путём снижения уровня перекиси водорода и гидропероксидов липидов) возросла по сравнению с контрольной группой.

Кроме того, было установлено, что у крыс, получивших полисахарид, наблюдался более высокий уровень экспрессии мРНК глюкокиназы — гликолитического фермента, катализирующего фосфорилирование (превращение) глюкозы в глюкозо-6-фосфат. Снижение экспрессии этого фермента подавляет утилизацию глюкозы в печени и снижает секрецию инсулина из β -клеток островков поджелудочной железы. Усиление экспрессии гена глюкокиназы может оказывать терапевтическое воздействие на СД, что подтверждают исследования W. Lin и соавт. [27].

В наших исследованиях при изучении влияния фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens* 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 достигали величин, характерных для животных контрольной

группы. Что касается каталазы и супероксиддисмутазы, то их уровень восстанавливался под влиянием фукоидана до контрольных значений [29].

Большое количество работ посвящено сульфатированным полисахаридам водорослей и, в частности фукоиданам, как ингибиторам α -глюкозидазы, α -амилазы и других ферментов [30].

Уровень α -амилаза-ингибирующей активности полисахаридов зависит от вида водоросли. Так, в работе К.Т. Kim и соавт. [24] установлено, что фукоидан из водоросли *Ascophyllum nodosum* снижал α -амилазную активность ($IC_{50}=0,013-0,049$ мг/мл), тогда как полисахарид из *Fucus vesiculosus* не подавлял активность этого фермента.

Т. V. Kumar и соавт. [31] исследовали действие фукоидана из бурой водоросли *S.wightii* на активность α -глюкозидазы. Полисахарид был получен после экстракции этанолом и ацетоном и осаждения $CaCl_2$. Фукоидан содержал $53\pm0,52\%$ фукозы и $36\pm0,60\%$ сульфата. При концентрациях 31,25; 62,5; 125 и 250 мкг полисахарид подавлял активность α -глюкозидазы на 19; 31; 38 и 71%, соответственно, при IC_{50} , составляющей 132,9 мкг, т. е. он был активнее акарбозы (IC_{50} составила 1 мг).

Авторы, в целом оценивая полученные результаты, отмечают, что фукоидан может быть использован в качестве биологической добавки к пище или компонента при создании новых лекарственных средств, направленных на регулирование активности пищеварительных ферментов при лечении сахарного диабета. При этом авторы обращают внимание на тот факт, что фукоидан из водоросли *S.wightii* был более эффективен в качестве ингибитора α -глюкозидазы, чем акарбоза.

На модели экспериментального СД-2 у крыс линии Goto-Kakizaki, показано, что низкомолекулярный фукоидан из бурой водоросли *S.japonica* уменьшает выраженность эндотелиальной дисфункции, характеризующейся нарушением биодоступности iNOS и NO. По сравнению с пробуждением, полисахарид в большей степени способствовал снижению гипертензии, устранял повреждения эндотелия аорты, мезентериальных и бедренных артерий, а экспрессия iNOS и продукция NO подвергались обратному развитию. Авторы считают, что фукоидан является потенциальным кандидатом в лекарственные препараты для защиты эндотелия при кардиоваскулярных изменениях, сопровождающих диабет [32].

Действие фукоидана из водоросли *Sargassum hemiphyllum* на β -клетки поджелудочной железы линии NIT-1, предварительно обработанные стрептозотацином, было исследовано W. C. Yu и соавт. [33]. Если в контроле (без фукоидана) имело место усиление апоптоза β -клеток и снижение секреции инсулина, то в присутствии полисахарида явления апоптоза уменьшились и повысилась секреция инсулина, усилилась экспрессия рецепторов

глюкагоноподобного пептида GPP-1R, вырабатывающегося на приёмы пищи и стимулирующего продукцию инсулина, и сиртуина-1 путём активации каскада AMPK/GPDH/PDX-1 в β -клетках.

СПС красных водорослей (каррагинаны) также оказывают антидиабетическое действие, в частности, путём ингибирования активности α -глюкозидазы [34]. Авторы сравнивали этот эффект у каррагинана из *Kappaphycus alvarezii* и коммерческого препарата. В составе обоих препаратов присутствовали алкалоиды, сапонины, стероиды, и углеводы. Оба препарата оказывали ингибирующее действие на активность α -глюкозидазы с максимальными показателями $74,49 \pm 1,05\%$ и $67,42 \pm 0,63\%$.

Сульфатированные полисахариды оказывают положительное действие и при осложнениях, сопровождающих СД-2.

Диабетическая ретинопатия известна как специфическое тяжёлое патологическое изменение сетчатки глаза на фоне длительно текущего и плохо контролируемого сахарного диабета [35]. Вследствие длительной гипергликемии на сетчатке происходит образование микроаневризм [36]. В исследованиях М. С. Chen и соавт. [37] установлено, что фукоидан может ингибировать сигнальный путь PI3K/AKT, приводящий к стимуляции экспрессии HIF-1, который является важным регулятором ангиогенеза, а согласно данным М. Narazaki и соавт. [38], полисахарид уменьшает экспрессию VEGF-рецепторов и, более того, VEGF-корекцепторов нейропилина.

Ряд работ показывает, что фукоидан снижает также секрецию VEGF в пигментном эпителии сетчатки [39] и неоваскуляризацию последней [40]. Следует отметить тот факт, что степень воздействия фукоидана на секрецию VEGF зависит от молекулярной массы, концентрации фукоидана, степени сульфатирования и источника выделения [41].

При диабетической ретинопатии фукоидан может оказывать положительное действие в качестве антиоксиданта, удаляющего из организма супероксидные радикалы. 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 [42].

Фукоиданы оказывают влияние и на макрофаги, вовлечённые в патогенез диабетической ретинопатии. Так, в работе Н. Y. Park и соавт. [43] установлено, что фукоидан из бурой водоросли *F. vesiculosus* уменьшает активацию NF- κ B и MAPK JNK, ERK1/2 и p38 путей, а также экспрессию iNOS, COX2 и хемотаксического фактора MCP-1. Аналогичные результаты были получены с фукои-

даном из водоросли *Ecklonia cava*. Напротив, фукоидан, полученный из водоросли *Laminaria angustata*, активировал макрофаги и синтез ими TNF α и IL-6 [44]. Фукоиданы с М. м. 100–130 kDa предотвращали VEGF-индуцированное фосфорилирование VEGFR2, по-видимому, за счёт нарушения связывания VEGF с мишенью.

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

Диабетическая кардиомиопатия при сахарном диабете, 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 Х. Yu и соавт. [45] показали эффективность низкомолекулярного фукоидана из бурой водоросли *S. japonica* (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. У крыс, получавших фукоидан в течение 3 мес. по 50 или 100 мг/кг в день, регистрировалось подавление активности супероксиддисмутазы в сердечной мышце, ингибирование образования активных форм кислорода и уменьшение апоптоза кардиомиоцитов. Кроме того, имело место снижение экспрессии протеинкиназы β (PKC β) — 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 уменьшения PKC β и снижения уровня апоптоза кардиомиоцитов.

Диабетическая нефропатия — одно из наиболее серьёзных микрососудистых осложнений сахарного диабета [46]. Фукоидан может задерживать прогрессирование диабетических почечных осложнений. Об этом свидетельствуют результаты исследований J. Wang и соавт. [47]. При экспериментальном СД-2 на крысах линии Goto–Kakizaki (опыт) и Vistar (контроль) установили, что по сравнению с контролем у опытных животных, получавших фукоидан из *S. japonica* в течение 13 нед. *per os*, уменьшилось содержание глюкозы в крови, нормализовался уровень мочевины, сывороточного креатинина, белка в моче и коллагена IV в корковом слое почек. Кроме того, снизилась экспрессия TGF- β 1 и фибронектина в корковом слое, а также фактора NF- κ B в гломерулярных мезангиальных клетках почек. Экспе-

рименты, 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- κ B — сигнального пути.

Протективное действие низкомолекулярного фукоидана, полученного из водоросли *S. japonica* Y. Xu и соавт. [48] объясняют способностью полисахарида ингибировать уровень Р-селектина и селектинзависимых провоспалительных цитокинов. На модели сахарного диабета, вызванного стрептозотоцином, авторы показали, что у животных с экспериментальным диабетом, получавших низкомолекулярный фукоидан, сохранялась нормальная структура почки и уменьшалась инфильтрация органа воспалительными клетками. Авторы позиционируют низкомолекулярный фукоидан как перспективное лекарственное средство при диабетической нефропатии.

Хорошие результаты получены R.B.A. Kolsi и соавт. [49], получившими нефро- и гепатопротекторный эффект фукоидана, полученного из бурой водоросли *Sargassum vulgare* при экспериментальном диабете, вызванном аллоксаном. Кроме того, полисахарид снижал уровень тощачевой и постпрандиальной глюкозы, ингибировал активность α -амилазы, улучшал параметры гемограммы, снижал интенсивность окислительного стресса, улучшал патоморфологическую картину поджелудочной железы.

Антидиабетическим потенциалом обладают не только СПС, но и альгинаты [50, 51]. В связи с этим представляют интерес исследования Hardoko и соавт. [50], которые устанавливали антидиабетические эффекты фракций ламинарана, фукоидана и альгиновой кислоты из бурых водорослей *Sargassum duplicatum* и *Turbinaria decurrens*. Все фракции обладали однонаправленной ингибирующей активностью по отношению к α -глюкозидазе. Более высокую активность проявила ламинарановая фракция. По степени ингибирования фракции распределились следующим образом: ламинарановая фракция из *S. duplicatum* (IC₅₀ — 36,13 м.д.) → ламинаран из *T. decurrens* (IC₅₀ — 44,48 м.д. → фукоидан из *T. decurrens* (IC₅₀ — 63,39 ч/млн) → фукоидан из *S. duplicatum* (IC₅₀ — 75,10 ч/млн) → альгиновые фракции. По мнению авторов, ламинарановая и фукоидановая фракции могут снижать содержание глюкозы в крови не только при СД-2, но и при СД-1, что даёт основание предполагать возможность использования полисахаридов водорослей в качестве основы для создания противодиабетических средств.

Если предыдущие авторы не получили значительного эффекта от применения альгинатных фракций исследованных ими водорослей, то K. F. Sani [52] показали, что альгинатные фракции бурой водоросли *Sargassum hystrix* способны снижать уровень глюкозы в сыворотке крови. Возможно, это связано с высоким

содержанием в альгинате блоков, построенных из гиалуроновой кислоты. Следует отметить, что структурные характеристики альгинатов, полученных из различных источников, отличаются. Однако часто авторы не приводят информацию по структурам исследуемых полисахаридов, что значительно затрудняет интерпретацию полученных результатов.

Было исследовано также влияние альгината натрия из водорослей *Turbinaria ornata* и *Sargassum crassifolium* на уровни глюкозы и липидов в крови у крыс с аллоксановым диабетом. Введение животным альгината натрия [52] приводило к снижению уровня глюкозы в крови с 208,57±70,60 мг/дл (диабетические крысы) до 96,55±15,65 мг/дл (крысы, получавшие альгинат в дозе 400 мг/кг). Увеличение дозы альгината не изменяло результата. Альгинат из водоросли *S. crassifolium* снижал уровень глюкозы у животных с диабетом до 275,66±34,61 мг/дл (в контрольной группе — 568,82 мг/дл) [52]. Одновременно полисахариды из обеих водорослей снижали уровень общего холестерина, повышали уровень ХС-ЛПВП и снижали уровень ХС-ЛПНП в зависимости от дозы.

Отмеченные различия, возможно, объясняются тем, что авторы работали с разными водорослями, собранными в различных регионах земного шара. Известно, что содержание полисахаридов водорослей и их структурные характеристики зависят от места и сезона сбора гидробионтов.

Приведённые материалы свидетельствуют о перспективности исследований, связанных с антидиабетическими свойствами полисахаридов водорослей, которые могут в дальнейшем стать основой для создания новых лекарственных средств против СД-2, биологических добавок к пище и продуктов функционального питания.

Полифенолы

Преобладающими в бурых водорослях БАВ, отвечающими за большую часть их биологической активности, являются полифенолы. Флоротаннины — высокогидрофильные соединения с широким диапазоном М. м. от 126 до 650 kDa, представляющие собой продукты полимеризации флороглюцина, встречаются только в бурых водорослях. Эти высокогидрофильные соединения с широким диапазоном М. м. от 126 до 650 kDa состоят, главным образом, из флоротаннинов — продуктов полимеризации флороглюцина [53, 54].

Почти все фенольные соединения являются активными метаболитами клеточного обмена и играют существенную роль в различных физиологических процессах организма (дыхании, фотосинтезе, росте, развитии и репродукции) [55]. Флоротаннины обладают гепатопротекторным, липидкорректирующим, противовоспалительным и противоопухолевым действием, являются силь-

нейшими антиоксидантами. Антиоксидантная активность этих соединений в 2–10 раз выше, чем у аскорбиновой кислоты и токоферола [55, 56].

Наиболее высокое содержание полифенольных соединений характерно для бурых водорослей [56, 57]. В сухой массе водорослей флоротаннины составляют около 15% [54].

Флоротаннины делятся на 4 класса [54]:

- фугалолы и флоретолы (флоротаннины с эфирной связью);
- фуколы (флоротаннины с фенильной связью);
- фукофлоретолы (флоротаннины с эфирной и фенильной связью);
- эколы и кармалолы (флоротаннины с дибензодиоксиновой связью).

Эпидемиологические, клинические и диетологические исследования убедительно подтверждают, что фенолы пищи играют важную роль в поддержании здоровья человека. Регулярное употребление этих соединений уменьшает риск возникновения различных хронических заболеваний, включая рак, метаболические и нейродегенеративные процессы [58].

В литературе последних лет достаточно много экспериментальных работ, посвящённых антидиабетическому действию флоротаннинов [49, 59, 60].

Описано ингибирующее действие метанольного экстракта водоросли *Ecklonia stolonifera* с высоким (около 30%) содержанием полифенолов на активность α -амилазы [61]. В качестве модели была использована линия мышей КК-Ау, в организме у которых присутствуют ген ожирения и диабетический ген. У таких животных имеет место ожирение и диабет (нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемия, гиперинсулинемия, нефропатия). Экстракт водоросли (содержание в композиции диеты до 1%) снижал уровень глюкозы в крови животных после 4-недельного кормления, а также значимо ингибировал α -амилазу.

Антиоксидантные свойства фенольных соединений морских водорослей могут противодействовать токсическому действию конечных продуктов гликирования, например, при диабетической нефропатии, ретинопатии, катаракте, нейропатии и пр. Эти выводы подтверждены недавними исследованиями [62], где показано, что полифенол из водоросли *Ishige foliacea* оказывал защитное действие на клетки линии НЕК из эмбриональной почки человека от действия высокой концентрации высокоактивного карбонильного метаболита глюкозы. В работе S. H. Lee и соавт. [63] показано, что октафлорэтол из водоросли *I.foliacea* и диэкол из водоросли *E.cava* повышают активность антиоксидантных ферментов — каталазы, СОД и ГПО, что может в определённой степени объяснять защитные эффекты этих соединений от действия на β -клетки линии RINm5F от высоких концентраций глюкозы.

В работе T. Jupudi и соавт. [59] представлены результаты исследования антиоксидантной активности водно-ацетонового экстракта (3:7) бурой водоросли *Sargassum ilicifolium*.

Флоротаннин, содержащийся в экстракте, при дозе 1000 мкг/мл проявил себя как мощный антиоксидант и ингибитор α -амилазы ($90,703 \pm 0,45\%$) и α -глюкозидазы ($90,9 \pm 0,28\%$). В качестве положительного контроля был использован официальный препарат акарбоза. Действие экстракта оказалось сопоставимо с действием акарбозы: ингибирование α -амилазы акарбозой (1000 мкг/мл) происходило на $91,593 \pm 0,415\%$; α -глюкозидазы — $93,383 \pm 0,405$ мкг/мл.

Эти авторы, как и ряд других, обращают внимание на необходимость глубоких исследований механизмов действия флоротаннинов при СД-2.

При использовании фракции полифенолов (содержание полифенолов 70% от навески), полученной из этанольного экстракта лиминариеводоросли *Ecklonia kurome Okamura* (КРР), была установлена сильная селективная ингибирующая активность в отношении α -амилазы. Концентрации КРР, которые давали 50% ингибирование (IC_{50}) сахарозы, мальтазы и α -амилазы составляли, соответственно, 761, 1882 и 16 мкг/мл. Официальные препараты акарбоза и воглибоза проявляли активность в отношении сахарозы и мальтазы [64]. Известно, что полифенолы — ингибиторы α -амилазы и α -глюкозидазы — снижают постпрандиальное повышение глюкозы в плазме крови [65]. В экспериментах Н. L. Ху и соавт. [64] уровень глюкозы в крови мышей, получавших КРР, значительно снижался через 2 ч. после введения глюкозы. К концу эксперимента падал и уровень инсулина, а также фруктозамина и гликоальбумина по сравнению с животными контрольной группы. Наблюдалось уменьшение симптоматики со стороны почек, что свидетельствует о возможности предотвращения диабетической нефропатии при помощи КРР.

Известно действие различных флоротаннинов на активность протеин-тирозин-фосфатазы (РТР1В) — фермента, действующего в качестве негативного регулятора передачи сигналов инсулина и находящегося в мембранах эндоплазматического ретикулума печени, мышц, жировой ткани [66]. Это свидетельствует о потенциальной пользе применения их при диабете в качестве средств, улучшающих чувствительность к инсулину.

Сообщалось, что коммерческий препарат 2,7"-флороглюцинол-6,6-биекол из водоросли *E.cava* обладает способностью защищать клетки инсулиомы крысы, а также клеточной линии поджелудочной железы INS-1 от апоптоза, вызванного воздействием высокой концентрации глюкозы [67]. Обработка клеток этим соединением в дозах 10–100 мкМ значительно снижала токсиче-

ское действие высокой концентрации глюкозы (на 22,4%) и повышала жизнеспособность клеток до 89,9% по сравнению с контролем. При этом дозозависимо снижались уровень реактивных форм кислорода, перекисное окисление липидов и содержание оксида азота в клетках. Кроме того, уменьшалось содержание проапоптотического белка Вах, каспазы 3 и 9, а также повышался уровень антиапоптотических белка Bcl-2.

В экспериментах *in vivo* на рыбках-данио было показано, что диэкол, полученный из бурой водоросли *E.cava*, оказывает противодиабетический эффект, снижая уровень глюкозы в крови, что связано с улучшением метаболизма глюкозы в печени. В ответ на применение этого соединения улучшалось также поглощение глюкозы мышечными тканями, что авторы [68] связывают со стимуляцией мышечных путей PI3k-Akt, которые ингибируются в условиях резистентности к инсулину. Диэкол оказывал влияние и на жировой обмен у мышей, находившихся на диете с высоким содержанием жира. У этих животных уменьшались масса тела и количество жировой ткани, снижался уровень ХС ЛПНП на 55%. Диэкол регулировал экспрессию ранних адипогенных генов в 3T3-L1 клетках, что приводило к подавлению поздних адипогенных факторов и снижению ТГ в этих клетках.

Протеин-тирозинфосфатаза 1В (PTP1B) негативно регулирует пути передачи сигналов инсулина и играет важную роль при СД-2, так как его гиперэкспрессия может вызвать резистентность к инсулину, т.е. этот фермент может быть терапевтической мишенью как при СД-2, так и при ожирении [69]. Как основной компонент водорослей бромфенолы могут быть ответственными за антидиабетическую активность этих гидробионтов.

Бромфенолы, выделенные из красных водорослей *Rhodomela confervoides*, оказывают *in vitro* выраженное влияние на уровень PTP1B, при этом значения IC₅₀ находятся между 0,8 мкМ и 2,4 мкМ [70]. Такие же результаты получены с бромфенолами из другой красной водоросли *Symphocladia latiuscula* (IC₅₀ — от 2,7 до 4,3 мкМ).

Некоторые бромфенолы оказывают ингибирующий эффект на альдоредуктазу — основной фермент полиольного пути, контролирующей образование сорбита из глюкозы и играющий важную роль в дегенеративных осложнениях, возникающих при развитии диабета.

В литературе последних лет мало работ, касающихся исследования эффективности полифенолов водорослей при диабете у людей. В статье S. H. Lee, Y. J. Jeon [71] приводятся результаты исследования эффективности применения экстракта бурой водоросли *E.cava*, богатого диэколом, у лиц (80 человек) с преддиабетом (повышенный уровень глюкозы в плазме натощак), по-

лучавших экстракт в течение 12 нед. по 1500 мг в день. Исследование было рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым. По сравнению с пациентами группы, принимавшей плацебо, у лиц, получавших экстракт, отмечалось значительное снижение уровня глюкозы после приёма пищи и резистентности к инсулину.

Полифенолы морских водорослей являются перспективными соединениями для лечения СД-2, что подтверждено в исследованиях *in vivo* и *in vitro*. Однако исследования по определению их антидиабетического действия на людях единичны. Следует также учитывать структурное многообразие полифенолов и то, что доза препарата для пациентов может быть гораздо выше, поскольку включается действие пищеварительных ферментов человека. Таким образом, исследования роли полифенолов в профилактике и терапии СД-2 требуют продолжения и систематизации.

Заключение

Как следует из приведённых материалов, экстракты, полисахариды и полифенолы, полученные из морских водорослей, являются перспективными антигипергликемическими средствами. Высокая терапевтическая эффективность экстрактов водорослей обусловлена гармоничным сочетанием и взаимодействием широкого спектра БАВ (полисахариды, флавоноиды, пектины и пр.) в их составе, что способствует усилению фармакологических свойств каждого входящего ингредиента и соответствует поливалентности патогенеза заболевания. Что касается СПС, то их многокомпонентное действие при СД-2 обусловлено тем, что отдельные участки полисульфатированных цепей фукоиданов способны выступать в качестве миметиков природных лигандов белковых рецепторов, относящихся к гликозаминогликану [72], в связи с чем их называют поливалентными биорегуляторами.

Большинство авторов позиционируют полисахариды, полифенолы и экстракты морских водорослей в качестве потенциальных лекарственных препаратов, компонентов БАД к пище и продуктов функционального питания. Следует отметить, что основная часть исследований проводится в эксперименте, поскольку до сих пор существуют трудности в стандартизации химической структуры и состава СПС, и полифенолов, выделенных из таких уникальных биологических объектов, как водоросли. Антигипергликемические эффекты этих биополимеров у пациентов только начинают исследоваться [29].

В последнее время учёные Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН получили с использованием ферментов фукоидан из бурой водоросли *F.evanescent*, структура которого является стандартной [73].

Поскольку запасы этой водоросли в Дальневосточных морях России значительны, она является промышленным объектом, а выход фукоидана из неё более высокий, чем из других видов водорослей, этот полисахарид может быть рекомендован для разработки антидиабетического препарата.

Представленные материалы свидетельствуют о том, что дальнейшие исследования механизмов действия сульфатированных полисахаридов при СД-2 позволят расширить ассортимент безвредных полифункциональных антидиабетических

средств, которые снижают уровень глюкозы в крови, уменьшают инсулинорезистентность периферических тканей и степень потери массы тела, ингибируют перекисное окисление липидов, активируют систему антиоксидантной защиты, предохраняют β -клетки поджелудочной железы от повреждения, являются ингибиторами α -глюкозидазы и α -амилазы. Это открывает перспективы создания на их основе или на основе их структурных аналогов лекарственных препаратов нового поколения.

ЛИТЕРАТУРА

1. IDF diabetes atlas. 7th ed. International Diabetes Federation; Brussels, Belgium: 2015 [accessed Aug 2016]. <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>.
2. Gotama T.L., Husni A., Ustadi. Antidiabetic activity of *Sargassum hystrix* extracts in streptozotocin-induced diabetic rats. *Prev. Nutr Food Sci* 2018; 23 (3): 189–195.
3. Fitton J.H., Stringer D.N., Kerpiniek S.S. Therapies from fucoidan: an update. *Mar. Drugs* 2015; 13: 5920–5946.
4. Аметов А.С., Соловьева О.Л. Окислительный стресс при сахарном диабете 2-го типа и пути его коррекции. *Пробл. эндокринологии*. — 2011. — № 6. — С. 52–56. / *Ametov A.S., Solov'eva O.L. Okislitel'nyy stress pri sakharomom diabete 2-go tipa i puti ego korrektsii. Probl. endokrinologii* 2011; 6: 52–56. [in Russian]
5. Балаболкин М.И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Сахарный диабет*. — 2002. — № 4. — С. 5–16. / *Balabolkin M.I. Rol' glikirovaniya belkov, okislitel'nogo stressa v patogeneze sosudistyykh oslozheneniy pri sakharomom diabete. Sakharnyy diabet* 2002; 4: 5–16. [in Russian]
6. Pasaoglu H., Sancak B., Bukan N. Lipid peroxidation and resistance to oxidation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Tohoku J. Exp. Med.* 2004; 203 (3): 211–218.
7. Zou C., Hu H. Use of pioglitazone in the treatment of diabetes: effect on cardiovascular risk. *Vascular Health and Risk Management* 2013; 9 (1): 429–433.
8. Oh J.-H., Kim J., Lee Y. Anti-inflammatory and anti-diabetic effects of brown seaweeds in high-fat diet-induced obese mice. *Nutrition Research and Practice* 2016; 15: pISSN 1976-1457 eISSN 2005-6168.
9. Kang S.I., Kim M.H., Shin H.S., Kim H.M., Hong Y.S., Park J.G., Lee N.H., Chung W.S., Kim S.J. A water-soluble extract of *Petalonia binghamiae* inhibits the expression of adipogenic regulators in 3T3-L1 preadipocytes and reduces adiposity and weight gain in rats fed a high-fat diet. *J. Nutr. Biochem* 2010; 21: 1251–1257.
10. Mohapatra L., Bhattacharya S.K., Panigrahy R., et al. Antidiabetic effect of *Sargassum wightii* and *Ulva fasciata* in high fat diet and multi low dose streptozotocin induced type 2 diabetic mice. *UK J. of Pharmaceutical and Biosciences* 2016; 4 (2): 13–23.
11. Аметов А.С., Пуговкина Я.В., Черникова Н.А. Гомеостаз глюкозы у здорового человека в различных условиях. Современный взгляд. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2016. — № 1. — С. 45–55. / *Ametov A.S., Pugovkina Ya.V., Chernikova N.A. Gomeostaz glyukozy u zdorovogo cheloveka v razlichnykh usloviyakh. Sovremennyy vzglyad. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye* 2016; 1: 45–55. [in Russian]
12. Kang S.Y., Kim E., Kang I., Lee M., Lee Y. Anti-diabetic effects and anti-inflammatory effects of *Laminaria japonica* and *Hizikia fusiforme* in skeletal muscle: *in vitro* and *in vivo* model. *Nutrients* 2018; 10: 491.
13. Motshakeri M., Ebrahimi M., Goh Y.M. et al. *Sargassum polycystum* reduces hyperglycaemia, dyslipidemia and oxidative stress via increasing insulin sensitivity in a rat model of type 2 diabetes. *J Sci Food Agr* 2013; 93 (7): 1772–1778.
14. Motshakeri M., Ebrahimi M., Goh Y.M. et al. Effects of brown seaweed (*Sargassum polycystum*) extracts on kidney, liver and pancreas of type 2 diabetic rat model. Evidence — Based Complementary and Alternative Medicine 2014; Article ID379407:11p.
15. Matanjun P., Mohamed S., Muhammad K., Mustapha N.M. Comparison of cardiovascular protective effects of tropical seaweeds *Kappaphycus alvarezii*, *Caulerpa lentillifera* and *Sargassum polycystum* on high-cholesterol/high-fat diet in rats. *J. Med Food* 2010; 13: 792–800.
16. Демидова И.Ю., Чазова Т.Е. Использование ингибиторов альфа-глюкозидаз для профилактики сахарного диабета 2 у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе. *Фарматека*. — 2003. — № 3. — С. 5–7. / *Demidova I.Yu., Chazova T.E. Ispol'zovanie ingibitorov al'fa-glyukozidaz dlya profilaktiki sakharного diabeta 2 u lits s narushennoy tolerantnost'yu k glyukoze. Farmateka* 2003; 3: 5–7. [in Russian]
17. Park M.H., Han J.S. Hypoglycemic effect of *Padina arborescens* extract in streptozotocin-induced diabetic mice. *Preventive Nutrition and Food Science* 2012; 17(4): 239–244.
18. Шестакова Е.А., Ильин Ф.В., Шестакова М.В., Дедов И.И. Глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид — новое звено в развитии ожирения. *Ожирение и метаболизм*. — 2015. — № 12 (1). — С. 16–19. / *Shestakova E.A., Il'in F.V., Shestakova M.V., Dedov I.I. Glyukozozavisimyy insulintropnyy polipeptid — novoe zveno v razvitiy ozhireniya. Ozhirenie i metabolizm* 2015; 12 (1): 16–19. [in Russian]
19. Chin Y.X., Lim P.E., Maggs C. A. et al. Anti-diabetic potential of selected Malaysian seaweeds. *Journal of Applied Phycology* 2015; 27 (50): 2137–2148.
20. Sharafuddin Y., Chin Y.X., Lim P.E., Phang S. Potential Bioactive compounds from seaweed for diabetes management. *Mar. Drugs* 2015; 13 (8): 5447–5491.
21. Akbarzadeh S., Gholampour H., Farzadinia P., Daneshi A., Ramavandi B., Moazzeni A., Keshavarz M., Bargahi A. Anti-diabetic effects of *Sargassum oligocystum* on streptozotocin-induced diabetic rat. *Indian J. of Basic Med. Sciences* 2018; 21 (3): 342–346.
22. Firdaus M., Soeharto S. *Sargassum polycystum* extract attenuates oxidative stress on diabetic rats. *J. of Coastal Life Medicine* 2016; 4 (12): 944–948.
23. Song W., Wang Z., Zhang X., Li Y. Ethanol extract from *Ulva prolifera* prevents high-fat diet-induced insulin resistance, oxidative stress, and inflammation response in mice. *BioMED Research International* 2018; Article ID1374565, 9 p.
24. Kim K.T., Rioux L.E., Turgeon S. Alpha-amylase and alpha-glucosidase inhibition is differentially modulates by fucoidan obtained from *Fucus vesiculosus* and *Ascophyllum nodosum*. *Phytochemistry* 2014; 98: 27–33.
25. Jiang X., Yu J., Ma Z. et al. Effects of fucoidan on insulin stimulation and pancreatic protection via the cAMP signaling pathway *in vivo* and *in vitro*. *Molec. Med. Reports* 2015; 12 (3): 4501–4507.
26. Anusree M., Chakraborty K. Pharmacological potential of sulfated polygalactopyranosyl — fucopiranan from the brown seaweed *Sargassum wightii*. *J Appl Phycol* 2018; 30 (3): 1971–1988.
27. Lin W., Wang W., Liao D., Chen D., Zhu P., Cai G., Kiyoshi A. Polysaccharides from *Enteromorpha prolifera* improve glucose metabolism in diabetic rats. *J. Diabetes Res* 2015; 2015: 675201.
28. Tang Z., Gao H., Wang S., Wen S., Qin S. Hypolipidemic and antioxidant properties of a polysaccharide fraction from *Enteromorpha prolifera*. *Int J Biol Macromol* 2013; 58: 186–189.
29. 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. — 156 с. / *Kryzhanovskiy S.P., Gel'tser B.I., Zaporozhets T.S., Ermakova S.P., Besednova N.N. Burye vodorosli Tikhogo okeana v lechenii i profilaktike ateroskleroza. Vladivostok. Dal'nauka* 2016; 156. [in Russian]
30. Shan X., Liu X., Hao J., Cai C., Fan F., Dun Y., Zhao X., Liu X., Li C., Yu G. *In vitro* and *in vivo* hypoglycemic effects of brown algal fucoidans. *Int. J. Biol. Macromol* 2016; 82: 249–255.
31. Kumar T.V., Lakshmanasenthil S., Geetharamani D. et al. Fucoidan — a α -D-glucosidase inhibitor from *Sargassum wightii* with relevance to type 2 diabetes mellitus therapy. *Int. J. of Biol Macromol* 2015; 72:1044–1047.
32. Cui W., Zheng Y., Zhang Q. et al. Low-molecular-weight fucoidan protects endothelial function and ameliorates basal hypertension in diabetic gotokakizaki rats. *Lab invest* 2014; 94 (4): 382–393.
33. Yu W. C., Chen Y. L., Hwang P. A., Chen T. H., Chou T. C. Fucoidan ameliorates pancreatic β -cell death and impaired insulin synthesis in streptozotocin-treated β cells and mice via a Sirt-1-dependent manner. *Mol Nutr Food Res* 2017; <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700136>.
34. Suganya A.M., Sanjivcumar M., Chandran N.M., Palavesam A., Immanuel G. Pharmacological importance of sulfated polysaccharide carrageenan from red seaweed *Kappaphycus alvarezii* in comparison with commercial carrageenan. *Biomed Pharmacother* 2016; 84: 1300–1312.
35. Stitt A.W., Curtis T.M., Chen M. et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2016; 51: 156–186.
36. Wan T.T., Li X.F., Sun Y.M. et al. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy. *Biomed Pharmacother* 2015; 74: 145–147.
37. Chen M.C., Hsu W.L., Hwang P.A., Chou T.C. Low molecular weight fucoidan inhibits tumor angiogenesis through downregulation of HIF-1/VEGF signaling under hypoxia. *Mar Drugs* 2015; 13 (7): 4436–4451.
38. Narazaki M., Segarra M., Tosato G. Sulfated polysaccharides identified as inducers of neuropilin-1 internalization and functional inhibition of VEGF165 and semaphoring 3A. *Blood* 2008; 111 (8): 4126–4136.

39. Dithmer M., Fuchs S., Shi Y. 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.
40. Yang W., Yu X., Zhang Q. 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.
41. Ustyuzhanina N.E., Bilan M.I., Ushakova N.A. et al. Fucoidans: pro- or antiangiogenic agents? Glycobiology 2014; 24: 1265–1274.
42. Li X., Zhao H., Wang Q. et al. Fucoidan protects ARPE-19 cells from oxidative stress via normalization of reactive oxygen species generation through the Ca^{2+} — dependent ERK signaling pathway. Mol Med Rep 2015; 11: 3746–3752.
43. Park H.Y., Han M.H., Park C. et al. Anti-inflammatory effect of fucoidan through inhibition of NF- κ B, MAPK and Akt activation in lypopolisaccharide-induced BV2 microglia cells. Food Chem Toxicol 2011; 49 (8): 1745–1752.
44. Teruya T., Takeda S., Tamaki Y., Tako M. Fucoidan isolated from *Laminaria angustata* var. *longissimi* induced macrophage activation. Biosci Biotechnol Biochem 2010; 74 (9): 1960–1962.
45. Yu X., Zhang Q., Cui W. 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. Article ID 420929:13 p.
46. Волкова А.А., Батрак Г.А. Диабетическая нефропатия в структуре микрососудистых осложнений сахарного диабета: сравнительная оценка особенностей течения у лиц с сахарным диабетом 1 и 2 типа. Medicus 2017; 3 (15): 106–107. / Volkova A.A., Batrak G.A. Diabeticheskaya nefropatiya v strukture mikrososudistykh oslozhnenij sakharnogo diabeta: sravnitel'naya otsenka osobennostej techeniya u lits s sakharnym diabetom 1 i 2 tipa. Medicus 2017; 3 (15): 106–107. [in Russian]
47. Wang J., Liu H., Li N. et al. The protective effect of fucoidan in rats with streptozotocin-induced diabetic nephropathy. Mar Drugs 2014; 12 (6): 3292–3306.
48. Xu Y., Zhang Q., Luo D. et al. Low molecular weight fucoidan modulates P-selectin and alleviates diabetic nephropathy. Int. J. Biol. Macromol 2016; 91: 233–240.
49. Kolsi R.B.A., Bkhairia I., Gargouri L., Yotova L., Marinkova D., Radeva G., Fakhfakh J., Krichen F., Feki H., Jarraya R., Hendri M.H. Protective effect of *Sargassum vulgare* sulfated polysaccharide against molecular biochemical and histopathological damage caused by alloxan in experimental diabetic rats. Int J Biol Macromol 2017; 105 (Pt 1): 598–607. doi: 10.1016/j.ijbiomac.
50. Hardoko, Siratantri T., Eveline, Yagabuan M., Olivia S. An *in vitro* study of antidiabetic activity of *Sargassum duplicatum* and *Turbinaria decurens* seaweed. Int. J. of Pharmaceutical Science Invention 2014; 3 (2): 13–18.
51. Husni A. Therapeutic potential of seaweed polysaccharides for diabetes mellitus. Seaweed biomaterials. Ed. by Sabyasachi Maiti, Intech Open 2018. doi: 10.5772/intechopen.76570.
52. Sani K.F., Samudra A.G., Husni A. *In vitro* α -glucosidase and *in vivo* of antihyperglycemia activity extract of alginate from the brown marine algae *Sargassum hystrix*. J Pharm Res 2017; 11 (8): 927–931.
53. Murray M., Dordevic A.L., Ryan L., Bonham M.P. An emerging trend in functional foods for the prevention of cardiovascular disease and diabetes: marine algal polyphenols. Crit Rev Food Sci Nutr 2018; 58 (8): 1342–1358.
54. Боголицын К.Г., Дружинина А.С., Овчинников Д.В., Каплицын П.А., Шульгина Е.В., Паришина А.Э. Полифенолы бурых водорослей. Химия растительного сырья. — 2018. — № 3. — С. 5–21. / Bogolitsyn K.G., Druzhinina A.S., Ovchinnikov D.V., Kaplitsyn P.A., Shul'gina E.V., Parshina A.E. Polifenoly burykh vodoroslej. Khimiya rastitel'nogo syr'ya 2018; 3: 5–21. [in Russian]
55. Стоник В.А. Биомолекулы. Владивосток. Дальиздат. 2018. 640 с. / Stonik V.A. Biomolekuly. Vladivostok. Dal'izdat, 2018; 640. [in Russian]
56. Machu L., Mizurkova L., Ambrozova J.V., Orsavova J., Mlcek J., Juricova T. Phenolic content and antioxidant capacity in algal food products. Molecules 2014; 20 (1): 1118–1133.
57. Connan S., Goulard F., Stiger V., Deslandes E., Ar Gall E. Interspecific and temporal variation in 540 phlorotannin levels in an assemblage of brown algae. Botanica Marina 2004; 47: 410–416.
58. Gomez-Guzman M., Rodriguez-Nogales A., Algieri F., Galves J. Potential role of seaweed polyphenols in cardiovascular associated disorders. Mar Drugs 2018; 16 (8): 250.
59. Jupudi T., Lavanya R., Reddy C.U.M. *In vitro* antidiabetic and antioxidant activity of bioactive principle from *Sargassum ilicifolium*. Res J Pharm Biol Chem Sci 2018; 9 (4): 1206.
60. Sanjeeva K.K.A., Jeon Y.J. Edible brown seaweeds: a review. J of Food Bioactives 2018; 2: 37–50.
61. Iwai K. Antidiabetic and antioxidant effects of polyphenols in brown alga *Ecklonia stolonifera* in genetically diabetic KK-A(y) mice. Plant Foods Hum Nutr 2008; 63: 163–169.
62. Cha S.H., Hwang Y., Heo S.J., Jun H.S. Diploretohydroxycarmalol attenuates methylglyoxal-induced oxidative stress and advanced glycation and product formation in human kidney cells. Oxid. Med. Cell Longev 2018, Article ID 3654095, 14. https://doi.org/10.1155/2018/3654095.
63. Lee S.H., Park M.H., Park S.J. et al. Bioactive compounds extracted from *Ecklonia cava* by using enzymatic hydrolysis protects high glucose-induced damage in INS-1 pancreatic β -cells. Appl Biochem Biotechnol 2012; 167 (7): 1973–1985.
64. Xu H.L., Kitajima C., Ito H., Miyazaki T., Baba M., Okuyama T., Okada Y. Antidiabetic effect of polyphenols from brown alga *Ecklonia kurume* in genetically diabetic KK-A(y) mice. Pharm Biol 2012; 50 (3): 393–400.
65. Lee S.H., Park M.H., Heo S.J., Kang S.M., Ko S.C., Han J.S. Dieckol isolated from *Ecklonia cava* inhibits α -glucosidase and α -amylase *in vitro* and alleviates postprandial hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. Food Chem Toxicol 2010; 48: 2633–2639.
66. Panzhinskiy E., Ren J., Nair S. Protein tyrosine phosphatase 1B and insulin resistance: role of endoplasmic reticulum stress/reactive oxygen species/nuclear factor kappa B axis. PLoS ONE 2013; 8: e77228.
67. Park M.H., Han J.S. Phloroglucinol protects ins-1 pancreatic beta-cells against glucotoxicity-induced apoptosis. Phytother Res 2015; 29: 1700–1706.
68. Kim E.A., Lee S.H., Lee J.H., Kang N., Oh J.Y., Ahn G., Ko S.C., Fernando S.P., Kim S.Y., Park S.J., Kim Y.T., Jeon Y.J. A marine algal polyphenol, dieckol, attenuates blood glucose levels by Akt pathway in alloxan induced hyperglycemia zebrafish model. RSC Adv 2016; 6: 78570–78575.
69. Ezzat S.M., El Bishbishi M.H., Habtemariam S., Salehi B., Sharifi-Rad M., Martins N., Sharif-Rad J. Looking at marine-derived bioactive molecules as upcoming anti-diabetic agents: a special emphasis on PTP1B inhibitors. Molecules 2018; 23 (12): 3334.
70. Shi D., Feng X., He J., Li J., Fan X., Han L. Inhibition of bromophenols against PTP1B and anti-hyperglycemic effect of *Rhodomela confervoides* extract in diabetic rats. Chin Sci Bull 2008; 53: 2479.
71. Lee S.H., Jeon Y.J. Efficacy and safety of a dieckol-rich extract (AG-dieckol) of brown algae, *Ecklonia cava* in pre-diabetic individuals: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. Food Funct 2015; 6 (3): 853–858.
72. Krylov V.B., Ustyuzhanina N.E., Nifantiev N.E. Synthesis of low-molecular-weight carbohydrate mimics heparin. Bioorg Chem 2011; 37: 745–779.
73. Ermakova S., Kusaykin M., Trincone A., Zvyagintseva T. Are multifunctional marine polysaccharides a myth or reality? Frontiers in Chemistry 2015; 3 (39): 39.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Беседнова Наталья Николаевна — академик РАН, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова», Владивосток

Ермакова Светлана Павловна — д. х. н., зав. лабораторией химии ферментов Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

Кузнецова Татьяна Алексеевна — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории иммунологии «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова», Владивосток

Макаренкова Илона Дамировна — д. м. н., ведущий науч. сотрудник лаборатории иммунологии «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова», Владивосток

Крыжановский Сергей Петрович — д. м. н., ученый секретарь МО ДВО РАН, Владивосток

Андрюков Борис Георгиевич — д. м. н., зав. лабораторией молекулярной эпидемиологии и микробиологии «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова», Владивосток

Запорожец Татьяна Станиславовна — д. м. н., зам. директора по науке «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова», Владивосток