

# Антивирусное действие сульфатированных полисахаридов

И. Д. МАКАРЕНКОВА, Н. Н. БЕСЕДНОВА, Т. С. ЗАПОРОЖЕЦ

Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии Сибирского отделения РАМН, Владивосток

## Antiviral Action of Sulfated Polysaccharides

I. D. MAKARENKOVA, N. N. BESEDNOVA, T. S. ZAPOROZHETS

Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Vladivostok

**Представлены данные литературы о структуре и биологическом спектре действия сульфатированных полисахаридов - фукоиданов из морских бурых водорослей. Обзор включает данные экспериментальных исследований, а также результаты собственных исследований ингибирующего действия сульфатированных полисахаридов на адсорбцию вирусов на эукариотических клетках. Обсуждаются механизмы антивирусного действия фукоиданов из морских бурых водорослей.**

*Ключевые слова: сульфатированные полисахариды, фукоидан, антивирусное действие, ингибирование, адсорбция, вирус.*

**The literature data on the structure and biological spectrum of sulfated polysaccharides (fucoidans) from the sea brown algae are presented. The review includes the data on the experimental studies and the results of the author's researches on the sulfated polysaccharides inhibitory action on virus adsorption on eukaryotic cells. Mechanisms of the antiviral action of the fucoidans from the sea brown algae are discussed.**

*Key words: sulfated polysaccharides, fucoidan, antiviral action, inhibition, adsorption, virus.*

В настоящее время известно около 500 вирусов, способных вызвать заболевание у человека. При этом практически каждый случай инфекционной болезни, обусловленной этими микроорганизмами, сопровождается формированием иммунодефицитного состояния.

Возможности практической медицины в борьбе с вирусными инфекциями пока еще очень ограничены. Вакцинопрофилактика с успехом применяется только в отношении немногочисленной группы вирусов — возбудителей тяжелых массовых заболеваний (полиомиелит, корь и др.). Химиотерапия также не приводит к достаточно успешным результатам в лечении вирусных инфекций. Многолетние трудоёмкие поиски антивирусных средств привели к созданию единичных химиопрепаратов преимущественно узкого спектра действия.

В связи с этим остается актуальной разработка возможностей фармакологического контроля вирусных инфекций. Одним из перспективных направлений на этом пути является иммунокоррекция. Как потенциальные антивирусные агенты рассматриваются биополимеры из морских гидробионтов, в частности из водорослей, содержащие уникальные химические соединения.

Богатым и легко возобновляемым источником интересных по структуре и биологическому действию водорастворимых полисахаридов (ПС) — ламинаранов, фукоиданов, которым, наряду с широко известной альгиновой кислотой, принадлежит основная роль в биологическом спектре действия этих биологически активных веществ, прежде всего, являются бурые и красные водоросли [1, 2].

Исследованию антивирусной активности сульфатированных ПС из водорослей посвящено большое количество научных работ. В настоящем обзоре представлен анализ этих материалов, преимущественно касающихся фукоиданов, а также результаты экспериментальных исследований авторов настоящей работы.

Фукоиданы — сложные сульфатированные, разветвленные гомо- и гетерополисахариды, выделяемые преимущественно из бурых водорослей. Основным моносахаридным звеном этих соединений является L-фукоза [1, 3, 4]. Фукоиданы различаются по структуре, молекулярной массе (от 100 до 1000 кДа) и отличаются друг от друга по типу связи  $\alpha$ -фукозы, структурным сахарам, содержанию сульфатных групп [1, 5]. Помимо фукозы и уроновых кислот в их составе в различных соотношениях могут присутствовать галактоза, манноза, ксилоза, арабиноза, рамноза и глюкуроновая кислота. Кроме того, структурные особенности фукоиданов, а также их содержание в бу-

© Коллектив авторов, 2009

Адрес для корреспонденции: 690087 Владивосток, ул. Сельская, 1. НИИ эпидемиологии и микробиологии

рых водорослях варьируют в зависимости от места произрастания, возраста водоросли и времени ее добычи.

Быстрая защита от проникновения в организм вирусов может быть создана путем стимуляции врождённого иммунитета с помощью патоген-ассоциированных молекулярных структур, которые являются лигандами для Toll-like рецепторов (TLR) [6, 7]. При этом быстро активируются эффекторные механизмы и запускаются процессы, ведущие к элиминации патогена. Как показано в ряде исследований [6, 8], клетки организма, несущие TLRs (TLR2, TLR4, TLR9) человека, способны распознавать вирусы. Например, TLR2 распознают гемагглютинин вируса кори и гликопротеины вирусной оболочки. TLR4 взаимодействуют с F-протеином (белок слияния) респираторно-синцитиального вируса и оболочечным белком ММТ вируса (mouse mammary virus). TLR9 распознают CpG-DNA, гликопротеины вирусной оболочки [6, 7]. По данным E. A. Kurt-Jones et al. [9], TLR4 играют роль в реакциях врождённого иммунитета при инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом. Авторы показали, что в лёгких у TLR4-дефицитных мышей возбудитель сохранялся значительно дольше, чем у животных, имеющих TLRs. Известно, что лигандами для TLR являются повторяющиеся молекулярные карбогидратные и липидные структуры, одноцепочечная (sRNA) и двуцепочечная РНК (ssRNA), CpG мотив ДНК (cytosine phosphate guanosine). Имеются данные о взаимодействии TLR7 с синтетическим препаратом, обладающим антивирусной активностью (imidazoquinoline) [6]. В работе J. Ausseil et al. [10] приведены данные, что активированные гепарансульфатными олигосахаридами клетки микроглии передают сигнал через TLR4, используя TLR4/MyD88 путь. Возможно, что и сульфатированные полисахариды могут распознаваться и являться лигандами для этих TLR. Связывание вирусных белков с TLR приводит к активации системы внутриклеточной передачи сигналов от мембраны к ядру и транскрипции генов цитокиновых каскадов, ответственных за активацию фагоцитов и других иммунокомпетентных клеток. Основным конечным этапом в передаче сигнала является активация ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B), который перемещается в ядро клетки, соединяется с NF- $\kappa$ B-связывающим промотором и индуцирует экспрессию генов провоспалительных цитокинов [11].

Взаимодействие вируса с клеткой начинается с адсорбции — прикрепления к специфическим рецепторам клеточной поверхности. В процессе адсорбции участвуют специальные прикрепительные белки капсида или суперкапсида вируса, функцией которых является узнавание и взаимодействие со специфическими клеточными рецеп-

торами [12]. Прикрепление и внедрение вирусов в клетки эндотелия может осуществляться и в процессе взаимодействия вируса с клеточными рецепторами — интегринными. Так, было показано, что прикрепление и внедрение хантавируса в клетки эндотелия осуществляется путем взаимодействия патогена с  $\beta$ -интегринными. При этом патогенные и непатогенные хантавирусы взаимодействуют с различными типами интегринов —  $\beta_3$  и  $\beta_1$  соответственно [13]. Результатом взаимодействия является проникновение вируса в клетку путем эндоцитоза или за счёт слияния вирусной и клеточной мембран.

Долгое время считалось, что механизмы репликации вирусов тесно переплетены с нормальным метаболизмом клетки и любые попытки вмешаться в процесс размножения вируса должны приводить либо к гибели клеток, либо к серьезным нарушениям как в инфицированных, так и в неинфицированных клетках. Изучение механизмов репликации вирусов показало, что некоторые вещества могут действовать избирательно, не затрагивая клетку-хозяина. Поэтому важной задачей химиотерапии вирусных инфекций является поиск и создание эффективных антивирусных лекарственных средств на основе соединений, избирательно и специфически подавляющих адсорбцию и репродукцию вирусов и не затрагивающих процессов жизнедеятельности клеток и систем организма.

Сульфатированные ПС (фукоиданы, декстрансульфаты, гепарин, каррагинаны, сульфатированные хитозаны, синтетические поливинил- и полиэтиленсульфаты) в той или иной степени обладают антивирусной активностью. Особое внимание среди них привлекают соединения с анти-HIV вирусной активностью. Известно, что основной клеткой-мишенью для HIV является CD4+ Т-лимфоцит [14] — главный клеточный элемент становления и поддержки адаптивного иммунитета. Это обеспечивает вирусу возможность длительного персистирования в организме. Проникновение HIV в клетку осуществляется путем связывания молекулы CD4 во взаимодействии с одним из членов семейства хемокиновых рецепторов на поверхности Т-лимфоцита. В фазе репликации HIV нарушает презентацию антигена в комплексе с HLA-антигенами I и II классов. По данным D. J. Gochfeld et al. [15], фукоидан не обладает прямым нейтрализующим действием на ВИЧ, однако ингибирует первую фазу репликации возбудителя на CD4+ за счёт ионного взаимодействия сульфатных анионов с положительно заряженными элементами клеточной поверхности [16]. Некоторые фракции фукоидана подавляют образование синцития ВИЧ, снижают активность обратной транскриптазы, а также ингибируют как нативную, так и рекомбинантную гетеродимер-

ную обратную транскриптазу [17]. Выраженной антивирусной активностью в отношении ВИЧ обладают сульфатированные олигосахариды, синтезированные из ламинарана [18]. M. Witvrouw и E. De Clercq [19] описали возможность селективного подавления репликации HIV-1 в культуре клеток. При этом было установлено, что степень сульфатирования и присутствие сульфатных групп в ПС влияют на проявление антивирусной активности. Гомополисахариды были более эффективны, чем сульфатированные полисахариды. По данным [20—22], взаимодействие HIV с клетками блокируют различные сульфатированные ПС. Результаты исследования этих авторов позволили объяснить антивирусный эффект полисахаридов по отношению к оболочечным вирусам (ВИЧ, простого герпеса, цитомегаловируса, респираторно-синцитиального вируса). Как показано в работе, вирус простого герпеса прикрепляется к клеткам путем взаимодействия оболочечного гликопротеина-С вируса и гепаран-сульфата на поверхности клетки. Комплекс вирус — клетка формируется путем ионного взаимодействия и неионных связей между анионной (главным образом, сульфатной) группой в полисахариде и основными аминокислотами гликопротеина. Неионное взаимодействие зависит от гидрофобных аминокислот, находящихся между основными аминокислотами в протеинсвязывающей зоне. Авторы выдвинули гипотезу о наличии соответствующих гидрофобных структур в полисахаридах. Антивирусная активность сульфатированных полисахаридов из морских водорослей, по их мнению, основана на формировании подобных комплексов, которые блокируют взаимодействие вирусов с клетками.

Многочисленные работы посвящены изучению действия фукоиданов на развитие инфекций, вызванных вирусами герпеса 1 и 2 типов [23—27]. Эти вирусы после острой первичной инфекции пожизненно персистируют в организме человека, проявляя высокую степень адаптации к его иммунной системе. Однако в условиях ослабления иммунитета бессимптомное инфицирование может быстро смениться манифестацией инфекции [28]. Сложность герпесвирусной инфекции определяется биологическими особенностями вирусов: внутриклеточным паразитированием, пожизненной персистенцией в аксоноганглиальных структурах центральной и периферической нервной системы, многократным реинфицированием новыми штаммами (при этом возможно одновременное сосуществование нескольких типов вирусов), переходом в активную форму при нарушении динамического равновесия между иммунным гомеостазом и вирусами [29]. Особенно тяжело, с осложнениями и генерализацией процесса, герпетическая инфекция протекает у лиц с иммунодепрессией. Описаны

различные способы, при помощи которых герпес-вирусы избегают иммунного распознавания [14, 30]. Лечение хронических, часто рецидивирующих форм герпесвирусной инфекции, характеризующейся острыми воспалительными проявлениями, разнообразием клинической картины, а также торпидностью к стандартной противовирусной терапии, представляет значительные трудности. В связи с этим внимание ученых в последние годы привлечено к фукоиданам, которые обладают значительной противовирусной активностью. Так, в работе J. Lee et al. [31] показано ингибирующее действие на вирус *Herpes simplex* одиннадцати натуральных сульфатированных ПС из 10 видов зеленых водорослей и четырех синтетических сульфатированных ксиланов — аналогов  $\beta$ -1,3-ксилана. По данным авторов, действие биополимеров ассоциировано не только с подавлением адсорбции, но, что очень важно, и с влиянием на поздние этапы внутриклеточной репликации. Близкие результаты получены в работе S. Preergrame et al. [24] с сульфатированным фукоиданом из бурой водоросли *Sargassum horneri*. Сульфатированные ПС, выделенные из бурой водоросли *Sargassum patens*, подавляли репликацию вируса простого герпеса 2 типа, действуя более эффективно на стадии адсорбции, а высокие концентрации ПС обладали вирулицидной активностью. Фракции фукоидана из бурой водоросли *Leathesia difformis* действовали на стадии адсорбции, снижая размножение вируса простого герпеса 1 и 2 типов, а также цитомегаловируса на культуре клеток Vero [32]. Избирательную противовирусную активность против герпесвирусов проявлял ПС из водоросли *Gracillaria corticata* [33].

Противовирусное действие фукоиданов зависит от структуры биополимера. При исследовании действия различных фракций сульфатированного фукоидана из бурой водоросли *Cystoseira indica* в отношении вируса простого герпеса 1 и 2 типов на клетках Vero установлено, что оно зависит от молекулярной массы, структуры фракций и содержания в них галактозы и глюкуроновых кислотных остатков [34]. Аналогичные данные представлены в работе N.M. Ponce et al. [35], исследовавших действие фукоиданов, полученных из бурой водоросли *Adenocystis utricularis*. Авторы показали, что фукоиданы в зависимости от способа экстрагирования имеют различный состав и противогерпетическую активность. Галактофукоидан, содержащий, в основном, L-фукозу и D-галактозу, не обладал цитотоксичностью по отношению к клеткам Vero и проявлял более высокую ингибирующую активность по отношению к вирусу герпеса 1 и 2 типов, по сравнению с фукоиданом, который был представлен, в основном, фукозой, содержал Glc, Xyl, Rha, Gal и уроновые кислоты.

В экспериментах *in vitro* фукоидан из водоросли *Pelvetia fastigiata* ингибировал взаимодействие поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и антител к нему, что является важным в предупреждении поражений инфицированных тканей и органов. Степень ингибирования взаимодействия HBsAg и анти-HBsAg прямо пропорциональна молекулярной массе сульфатированных полисахаридов. Фукоидан из бурой водорослей *Macrocystis pyrifera* ингибировал цитопатическое действие вируса везикулярного стоматита [36]. Сульфатированный экзополисахарид, выделенный из морской микроводоросли *Gyrodinium empudicum*, оказал эффективное действие в экспериментах с вирусом энцефаломиокардита [37].

Скрининг сульфатированных полисахаридов, обладающих антивирусной активностью, позволил установить, что фукоидан ингибирует адсорбцию на клетках Vero вируса москитной лихорадки (*Plebovirus* сем. *Bunyaviridae*). Серия DL-галактанов из красной водоросли *Gymnogongrus torulosus* проявила ингибирующий эффект в отношении вируса Денге [38]. Близкие результаты в отношении вируса Денге получили L. B. Talarico et al. [39]. По данным этих авторов, галактаны, полученные из двух видов красных водорослей в дозах 0,5—5,6 мг/мл обладали низкой цитотоксичностью и обнаруживали ингибирующее действие, которое обуславливало снижение образования числа бляшек на клетках до 50%. Обработка вирионов галактанами не дала положительного результата. Авторы считают, что галактаны препятствуют адсорбции вирусов на клетках. Они обращают внимание на то, что эти исследования открывают перспективы лечения сульфатированными галактанами генитальных заболеваний, причиной которых является вирус герпеса.

Еще одна вирусная инфекция, при которой исследуется действие полисахаридов из гидробрионтов — грипп. Так, в работе J. Serkedjieva [40] показана возможность подавления цитопатогенного действия вируса гриппа на модели эмбрионов кур экстрактами из красных водорослей *Ceramium rubrum*. Механизм действия экстракта автор, как и многие другие исследователи, связывает с нарушением процесса адсорбции вируса. Эффект был штаммоспецифическим. Цитопатогенное действие вируса гриппа ингибируют также сульфатированные полисахариды из морской микроводоросли *Cochlodinium polycrioides* [41].

Фукоидан из бурой водоросли *Fucus evanescens* вызывает задержку развития вируса табачной мозаики в клетках листьев табака [42]. Ранее А. О. Барабанова и соавт. [43] показали, что каррагинаны — сульфатированные полисахариды из красных водорослей — ингибируют вирус табачной мозаики, при этом в величине ингибирующего эффекта существенную роль играет структура полисахарида. Присутствие сульфатных групп в его структуре яв-

ляется обязательным, но не единственным условием для проявления антивирусного действия каррагинанов. По данным этих авторов, каррагинаны, обладающие высокой антивирусной активностью по отношению к вирусу табачной мозаики, отличаются низкой степенью сульфатирования и высоким содержанием 3, 6-ангидрогалактозы. О противовирусном эффекте водных экстрактов и каррагинанов из красных и диатомовых водорослей сообщали и другие авторы [35, 44, 45].

Таким образом, большинство авторов склоняется к мнению, что механизм антивирусной активности фукоиданов состоит в ингибировании адсорбции вирусов на клетку, т. е. в подавлении проникновения вирусов в клетки хозяина. Это касается фукоиданов, полученных из разных видов водорослей (бурых, красных и пр.).

Т. Hoshino et al. [46] считают, что сульфатированные полисахариды препятствуют пенетрации и последующей репликации вирусов в клетках макроорганизма за счёт связывания с определенными мембранными молекулами на клеточной поверхности. Они установили, что сульфатированный ПС из бурой водоросли *Sargassum horneri* обладает выраженной противовирусной активностью в отношении вируса простого герпеса 1 типа, цитомегаловируса и вируса иммунодефицита человека не только на стадии прикрепления и пенетрации вируса в клетки хозяина, но и на репликацию и более поздние стадии вирусного проникновения.

В наших исследованиях [47] *in vitro* показано, что фукоиданы, выделенные учеными Тихоокеанского института биоорганической химии ДВО РАН из различных видов бурых водорослей, снижают адсорбцию и размножение хантавируса — возбудителя геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) — на культуре клеток Vero E6, но различаются по степени ингибирования. Как известно, для того чтобы остановить развитие вирусной инфекции задолго до мобилизации специфических механизмов иммунологической защиты организма, достаточно прервать первую стадию прикрепления вирусных частиц к поверхности клетки [48]. Обсуждаются два различных по патогенетическим точкам приложения способа защиты от хантавирусной инфекции: путем воздействия на рецепторы вируса и за счёт блокады клеточных рецепторов [48, 49]. В обоих случаях блокируются начальные этапы вирусной репродукции, связанные с прикреплением вируса к оболочке восприимчивой клетки и его внедрением в цитоплазму. Как показали наши эксперименты, фукоиданы из *F. vesiculosus*, *L. japonica* и *L. cichorioides* обладают выраженным ингибирующим действием. Предварительная обработка вируса фукоиданом из *L. japonica* подавляла адсорбцию вируса на макрофагах до 12,66%, при

обработке макрофагов — до 31,27% по сравнению с контролем (100%). Мы полагаем, что механизм антиадсорбционного действия фукоидана реализуется за счёт конкурентных углеводспецифических взаимодействий с мембранными рецепторами клеток, а также за счёт лиганд-рецепторного взаимодействия и блокирования гликопротеинов G1 и G2 хантавирусов, что приводит к ингибированию адсорбции и последовательно — к снижению репликации вируса в клетках. Кроме того, различная противовирусная активность фукоиданов, возможно, связана с их структурными особенностями, молекулярной массой и степенью сульфатирования, что согласуется с данными других исследователей.

Недавно в литературе были представлены данные об изменении рецепторной специфичности энтеровирусов при репродукции *in vitro* и *in vivo* [50]. Возможно, что изменчивость данного признака при репродукции *in vivo* может играть существенную роль и в патогенезе хантавирусной инфекции.

В наших экспериментах *in vivo* было установлено, что фукоиданы из бурых водорослей *L.japonica* и *L.cichorioides* обладают свойством подавлять инфекционность хантавируса в отношении перитонеальных макрофагов, полученных от мышей, заражённых хантавирусом и получивших фукоидан. Мы полагаем, что снижение числа инфицированных макрофагов через 30 мин и 1 ч после заражения, может быть связано со способностью фукоиданов блокировать проникновение вируса в клетки за счёт конкурентного взаимодействия с  $\alpha\beta_3$ -рецепторами ( $\beta_3$ -интегрины). Однако, учитывая широкий спектр инфицированных тканей и пантропизм возбудителя, можно предположить, что наличие рецепторов —  $\beta_3$ -интегринов не всегда определяет чувствительность клетки к хантавирусу. Кроме того, согласно данным литературы, хантавирусы для инфицирования клеток-мишеней могут использовать корецепторы (DAF) [51]. Не исключено, что на клеточных мембранах не существует специфичных, строго гомологичных и высокоаффинных рецепторов к белкам G1 и G2, способных реализовать проникновение вируса в клетки организма человека, и механизм вирусно-клеточного взаимодействия является многофакторным [48]. Подтверждением данного предположения служит также обнаружение двух частично перекрывающихся антигенных сайта на белке G1 и семи — на белке G2 с различными функциональными свойствами [52].

В этих же экспериментах нами была установлена высокая противовирусная активность фукоидана на пике инфекции (10—14 день), что связано, по всей вероятности, с иммуномодулирующими свойствами этого полисахарида [53]. Следует заметить, что фукоиданы не оказывали полного инги-

бирующего действия на репродукцию возбудителя, однако, по-видимому, вносили значительный вклад в течение и исход инфекционного процесса.

На чувствительной к репродукции вируса гриппа птиц А (H5N1) культуре клеток СПЭВ *in vitro* нами было исследовано противовирусное действие фукоидана, выделенного из морской бурой водоросли *L.japonica*. Результаты показали, что фукоидан не обладает цитотоксическими свойствами в концентрации от 500 мг до 125 мкг/50 мкл и не изменяет морфологические свойства культуры клеток СПЭВ. Установлено, что фукоидан оказывает вирулицидное действие и подавляет инфекционные свойства вируса гриппа H5N1 (снижение титра вируса на 3,0—3,3 lg по отношению к контролю), но не защищает культуру клеток от цитопатогенного действия вируса гриппа А к 48 и 72 ч после заражения. В то же время фукоидан обладает противовирусной активностью на ранней стадии развития инфекции в течение первых 24 ч. Внесение за час до заражения вирусом культуры клеток фукоидана в различных концентрациях приводило к снижению титра вируса гриппа H5N1 от 2,3 до 3,3 lg. При одновременном внесении в культуру клеток СПЭВ вируса гриппа А и фукоидана титр вируса снижался на 2,3—2,8 lg по отношению к контролю. Полученные нами результаты открывают перспективы в плане разработки новых подходов к процессу прерывания адсорбции вируса на чувствительных клетках.

При исследовании вирусингибирующего действия фукоидана, выделенного из *L.japonica*, на адсорбционную способность энтеровирусов (ЕСНО и Коксаки В-5) на культуре клеток Vero E-6, было установлено, что как при предварительном контакте вирусов с фукоиданом, так и при предварительной обработке культуры клеток в течение 1 ч фукоидан практически не снижает ЦПД вирусов. Снижение титра вируса ЕСНО под действием фукоидана в дозе от 10 до 500 мкг/мл наблюдалось в течение первых 24 ч и не превышало 1,0—1,5 lg. В опытах с вирусом Коксаки В-5 вирусингибирующая активность фукоидана не выявлена.

Мы считали уместным осветить в настоящем обзоре и такую проблему, как действие сульфатированных полисахаридов на течение заболеваний, вызванных прионами. Как известно, прионы смертельно опасны для человека и животных. Кроме того, эти болезни наносят огромный экономический ущерб [54].

Сульфатированные полисахариды существенно продлевают инкубационный период скрепи у мышей [55—57], обладают высокой ингибирующей активностью в отношении амилоидогенеза, вызванного PrP<sup>Sc</sup> в Sc<sup>+</sup>-клетках нейробластомы [56]. При этом при уменьшении числа сульфатных групп, значительно снижается ингибирующая ак-

тивность ПС. В то же время некоторые полисахариды, практически предельно насыщенные сульфатными группами, не обладали способностью блокировать самосборку PrP<sup>Sc</sup> в амилоид. Авторы считают, что для действия ПС важно не только число отрицательно заряженных сульфатных групп, но и их стереохимическая ориентация. Установлена также зависимость биологической активности от молекулярных размеров сульфатированных ПС. Как показано выше, у вирусов сульфатированные ПС блокируют рецепторзависимый эндоцитоз. Что касается прионов, то механизмы действия биополимеров на самосборку PrP<sup>Sc</sup> в амилоид пока не ясны. О. И. Киселев и др. [58] полагают, что сульфатированные ПС очень близки по структуре к сульфатированным глюкозаминогликанам, которые являются компонентами межклеточного матрикса и клеточных мембран и входят в состав амилоидных бляшек. Поэтому синтетические полигликаны, по-видимому, интерферируют (конкурируют) с эндогенными полиаминогликанами в образовании амилоидных бляшек. Существенно еще и то, что эта группа веществ снижает нейротоксичность PrP<sup>Sc</sup>, т. е. защищает нейроны от апоптоза, индуцированного PrP<sup>Sc</sup> и фрагментами его протеолиза [54].

Таким образом, представленные в обзоре данные, свидетельствуют о том, что сульфатированные ПС из морских водорослей обладают выраженным антивирусным действием. Подавля-

ющее большинство исследователей объясняют этот эффект подавлением адсорбции вирусов на клетках макроорганизма. Однако другие авторы видят причину антивирусного действия ПС и в подавлении репродукции вирусных частиц в клетке. По-видимому, это зависит как от вида полисахарида и источника его получения, так и от вида вируса и характера его взаимодействия с клетками организма.

Заключая обзор материалов по антивирусному действию сульфатированных ПС, необходимо отметить следующее. Использование водорослей как сырья для лекарств и биологически активных добавок к пище имеет огромные перспективы в связи с большой протяженностью береговой линии России, экономической выгодной возможностью их возделывания, низкой себестоимостью и экологически безопасным производством [59]. Особый интерес, как было представлено выше, представляют фукоиданы из морских бурых водорослей, обладающие широким спектром биологического действия, низкой молекулярной массой, низкой токсичностью, а также возможностью быстрого возобновления природных ресурсов. Поэтому сульфатированные ПС являются перспективными БАВ для дальнейшего исследования и применения в качестве лечебно-профилактических препаратов для сопровождения традиционной терапии различных болезней вирусной этиологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шевченко Н. М. Строение, биологическая активность полисахаридов некоторых бурых водорослей и продуктов их ферментативной трансформации. Дисс. канд. хим. наук. Владивосток 2001; 93.
2. Звягинцева Т. Н., Беседнова Н. Н., Елякова Л. А. Структура и иммуноотропное действие 1→3;1→6-β-D-глюканов. Владивосток 2002; 159.
3. Звягинцева Т. Н. Изучение специфичности и механизма действия эндо-1→3-β-D-глюконаз из морских моллюсков. Дисс. док. хим. наук. Владивосток 1994; 265.
4. Berteau O., Mullou B. Sulfated fucans, fresh perspectives: structures, functions and biological properties of sulfated fucans and an overview of enzymes active toward this class of polysaccharide. *Glycobiology* 2003; 13: 6: 29–40.
5. Nishino T., Nishioka C., Ura H. et al. Isolation and partial characterization of a novel amino sugar-containing fucan sulfate from commercial *Fucus vesiculosus* fucoidan. *Carbohydr Res* 1994; 255: 213–224.
6. Семенов Б. Ф., Зверев В. В. Концепция создания быстрой иммунологической защиты от патогенов. *Журн микробиол* 2007; 4: 93–100.
7. Werling D., Jungi T. W. TOLL-like receptors linking innate and adaptive immune response. *Vet Immunol Immunopathol* 2003; 91: 1: 1–12.
8. Takeda K. Toll-like receptors and their adaptors in innate immunity. *Curr Med Chem Anti-Inflam Anti-Allergy Agents* 2005; 4: 1: 3–11.
9. Kurt-Jones E. A., Popova L., Kwinn L. et al. Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nat Immunol* 2000; 1: 5: 398–401.
10. Ausseil J., Desmaris N., Bigou S. et al. Early neurodegeneration progresses independent of microglial activation by heparan sulfate in the brain of mucopolysaccharidosis IIIB mice. *PLoS ONE*. 2008; 3: 5: 2296.
11. Ковальчук Л. В., Хорева М. В., Варивода А. С. Врожденные компоненты иммунитета: Toll-подобные рецепторы в норме и при иммунопатологии. *Журн микробиол* 2005; 4: 96–104.
12. Нестерова И. В. Особенности функционирования противовирусного иммунитета. *Цитокины и воспаление* 2005; 4: 3: 89–94.
13. Деканенко А. Е., Ткаченко Е. А. Хантавирусы и хантавирусные инфекции. *Вопр вирусол* 2004; 3: 40–44.
14. Железнякова Г. Ф. Инфекция и иммунитет: стратегии обеих сторон. *Мед иммунол* 2006; 8: 5–6: 597–614.
15. Gochfeld D. J., El Sayed K. A., Yousaf M. et al. Marine natural products as lead anti-HIV agents. *Mini Rev Med Chem* 2003; 13: 5: 401–424.
16. McClure M. O., Moore J. P., Blanc D. F. Investigations into the mechanism by which sulfated polysaccharides inhibit HIV infection *in vitro*. *AIDS Res Hum Retrovir* 1992; 8: 19–26.
17. Beress A., Wassermann O., Bruhn T. et al. A new procedure for the isolation of anti-HIV compounds (polysaccharides and polyphenols) from the marine alga *Fucus vesiculosus*. *Nat Prod-Loydia* 1993; 56: 478–488.
18. Katsuraya K., Nakashima H., Yamamoto N. et al. Synthesis of sulfated oligosaccharide glycosides having high anti-HIV activity and the relationship between activity and chemical structure. *Carbohydr Res* 1999; 315: 234–242.
19. Witrouw M., De Clercq E. Sulfated polysaccharides extracted from sea algae as potential antiviral drugs. *Gen Pharmacol* 1997; 29: 4: 497–511.
20. Baba M., Snoeck R., Pauwels R. et al. Sulfated polysaccharides are potent and selective inhibitors of various enveloped viruses, including herpes simplex virus, cytomegalovirus, vesicular stomatitis virus and human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1742–1745.
21. Damonte E. B., Matulewicz M. C., Cerezo A. S. Sulfated seaweed polysaccharides as antiviral agents. *Curr Med Chem* 2004; 11: 18: 2399–2419.
22. Schaeffer D. J., Krylov V. S. Anti-HIV activity of extracts and compounds from algae and cyanobacteria. *Ecotox Envir Saf* 2000; 45: 3: 208–227.
23. Cáceres P. J., Carlucci M. J., Damonte E. B. et al. Carrageenans from Chilean samples of *Sienogramme interrupta* (Phylloporaceae): structural analysis and biological activity. *Phytochemistry* 2000; 53: 1: 81–86.

24. Preeprame S., Hayashi K., Lee J. B. et al. A novel antivirally active fucan sulfate derived from an edible brown alga, *Sargassum horneri*. Chem Pharm Bull /Tokyo 2001; 49: 4: 484—485.
25. Hernandez-Corona A., Nieves I., Meckes M. et al. Antiviral activity of *Spirulina maxima* against herpes simplex virus type 2. Antiv Res 2002; 56: 3: 279—285.
26. Zhu W., Ooi V. E., Chan P. K. et al. Isolation and characterization of a sulfated polysaccharide from the brown alga *Sargassum patens* and determination of its anti-herpes activity. Biochem Cell Biol 2003; 81: 1: 25—33.
27. Adhikari U., Mateu C. G., Pujol C. A. et al. Structure and antiviral activity of sulfated fucans from *Stoechospermum marginatum*. Phytochemistry 2006; 67: 22: 2474—2482.
28. Benedict C. A., Ware C. F. Virus targeting of the tumor necrosis factor superfamily. Virology 2001; 289: 1: 1—5.
29. Шульженко А. Е. Клиническая эффективность и безопасность применения полиоксидония в лечении хронической рецидивирующей инфекции, вызванной вирусами простого герпеса. Иммунология 2002; 23: 6: 349—353.
30. Гановская Л. В., Лавров В. Ф., Баркевич О. А. Механизмы противовирусного действия врожденного иммунитета, подходы к иммунотерапии. Иммунитет и болезни: от теории к терапии. Междуна конгр 2005; М.: 87.
31. Lee J. B., Hayashi K., Maeda M. et al. Antiherpetic activities of sulfated polysaccharides from green algae. Planta Med 2004; 70: 9: 813—817.
32. Feldman S. C., Reynaldi S., Stortz C. A. et al. Antiviral properties of fucoidan fractions from *Leathesia difformis*. Phytomedicine 1999; 6: 5: 335—340.
33. Mazumder S., Ghosal P. K., Pujol C. A. et al. Isolation, chemical investigation and antiviral activity of polysaccharides from *Gracilaria corticata* (Gracilariaceae, Rhodophyta). Int J Biol Macromol 2002; 31: 1—3: 87—95.
34. Mandal P., Mateu C. G., Chattopadhyay K. et al. Structural features and antiviral activity of sulphated fucans from the brown seaweed *Cystoseira indica*. Antivir Chem Chemother 2007; 18: 3: 153—162.
35. Ponce N. M., Pujol C. A., Damonte E. B. et al. Fucoidans from the brown seaweed *Adenocystis utricularis*: extraction methods, antiviral activity and structural studies. Carbohydr Res 2003; 338: 2: 153—165.
36. Mayer A. M. S., Krotz L., Bonfil R. D. et al. Biological activity in *Macrocystis pyrifera* from Argentina: sodium alginate, fucoidan and laminaran. I. Antitumor, cytotoxicity and humoral immune response. Hydrobiologia 1987; 1: 151—152: 483—489.
37. Yim J. H., Kim S. J., Ahn S. H. et al. Antiviral effects of sulfated exopolysaccharide from the marine microalga *Gyrodinium impudicum* strain KG03. Mar Biotechnol 2004; 6: 1: 17—25.
38. Pujol C. A., Estevez J. M., Carlucci M. J. et al. Novel DL-galactan hybrids from the red seaweed *Gymnogongrus torulosus* are potent inhibitors of herpes simplex virus and dengue virus. Antivir Chem Chemother 2002; 13: 2: 83—89.
39. Talarico L. B., Pujol C. A., Zibetti R. G. et al. The antiviral activity of sulfated polysaccharides against dengue virus is dependent on virus serotype and host cell. Antivir Res 2005; 66: 2—3: 103—110.
40. Serkedjieva J. Antiviral activity of the red marine alga *Ceramium rubrum*. Phytother Res 2004; 18: 6: 480—483.
41. Hasui M., Matsuda M., Okutani K. et al. *In vitro* antiviral activities of sulfated polysaccharides from a marine microalga (*Cochlodinium polykrikoides*) against human immunodeficiency virus and other enveloped viruses. Int J Biol Macromol 1995; 17: 5: 293—297.
42. Ланшина Л. А., Реунов А. В., Нагорская В. П. и др. Действие фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens* на формирование ВТМ-специфических включений в клетках листьев табака. Физиология растений 2007; 54: 1: 127—130.
43. Барабанова А. О., Ермак И. М., Реунов А. В. Взаимосвязь между структурой и антивирусной активностью каррагинанов. Морские прибрежные экосистемы: водоросли, беспозвоночные и продукты их переработки: Мат. 2-ой междунар научно-практ конф, М.: 2005.
44. Carlucci M. J., Pujol C. A., Ciancia M. et al. Antiherpetic and anticoagulant properties of carrageenans from the red seaweed *Gigartina skottsbergii* and their cyclized derivatives: correlation between structure and biological activity. Int J Biol Macromol 1997; 20: 2: 97—105.
45. Serkedjieva J. Antiherpes virus effect of the red marine alga *Polysiphonia denudata*. Z Naturforsch 2000; 55: 9—10: 830—835.
46. Hoshino T., Hayashi T., Hayashi K. et al. An antivirally active sulfated polysaccharide from *Sargassum horneri* (Turner) C. Agardh. Biol Pharm Bull 1998; 21: 730—734.
47. Макаренкова И. Д., Компанец Г. Г., Беседнова Н. Н. и др. Скрининг биополимеров из морских гидробионтов, влияющих на адсорбцию вируса Хантаан. Вопр вирусол 2007; 2: 29—32.
48. Hall P. R., Hjelle B., Brown D. C. et al. Multivalent presentation of anti-hantavirus peptides on nanoparticles enhances infection blockade. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 6: 2079—2088.
49. Gavrilovskaya I., Brown E., Ginsberg M. et al. Cellular entry of hantaviruses which cause hemorrhagic fever with renal syndrome is mediated by b3 integrins. J Virol 1999; 73: 5: 3951—3959.
50. Фадеев Ф. А., Сергеев А. Г., Новоселов А. В. Рецепторная специфичность энтеровирусов человека. Вопр вирусол 2008; 1: 4—9.
51. Krautkrämer E., Zeier M. Hantavirus causing hemorrhagic fever with renal syndrome enters from the apical surface and requires decay-accelerating factor (DAF/CD55). J Virol 2008; 82: 9: 4257—4264.
52. Arikawa J., Yao J. S., Yoshimatsu K. et al. Protective role of antigenic sites on the envelope protein of Hantaan virus defined by monoclonal antibodies. Arch Virol 1992; 126: 1—4: 271—281.
53. Запорожец Т. С. Клеточные и молекулярные механизмы иммуномодулирующего действия биополимеров морских гидробионтов. Дисс. докт. мед. наук. Владивосток, 2006; 365.
54. Dohura K., Kuge T., Uomoto M. et al. Prophylactic effect of dietary seaweed fucoidan against enteral prion infection. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 6: 2274—2277.
55. Покровский В. И., Киселев О. И., Черкасский Б. Л. Прионы и прионные болезни. М.: 2004; 192—193.
56. Покровский В. И., Киселев О. И. Молекулярные основы прионных болезней. Вестн РАМН 1998; 10: 45—55.
57. Gilbert J. H., Rudyk H. Inhibitors of protease-resistant prion formation. Intern Antivir News 1999; 7: 78—82.
58. Киселев О. И., Деева Э. Г., Слута А. В. Прионы и инфекции, вызываемые ими у человека и животных. Эпидемиол инфекц бол 1998; 1: 4—9.
59. Лоенко Ю. Н. Биологическая активность и механизм действия биополимеров из морских организмов. Дисс. докт. биол. наук. Владивосток 1999; 211.