

Морские бурые водоросли — источник новых фармацевтических субстанций антибактериальной направленности

Н. Н. БЕСЕДНОВА¹, Т. А. КУЗНЕЦОВА¹, Т. С. ЗАПОРОЖЕЦ¹, Т. Н. ЗВЯГИНЦЕВА²

¹ ФГБУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Владивосток

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

Brown Seaweeds as a Source of New Pharmaceutical Substances with Antibacterial Action

N. N. BESEDNOVA, T. A. KUZNETSOVA, T. S. ZAPOROZHETS, T. N. ZVYAGINTSEVA

G.P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok

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

В настоящее время рост антибиотикорезистентности возбудителей инфекционных болезней к противомикробным препаратам обуславливает необходимость поиска новых антимикробных субстанций с улучшенными фармакологическими свойствами и новыми механизмами действия, к которым у микроорганизмов не формируется устойчивость. Такой поиск идет по трём направлениям: выделение новых веществ из природных объектов, в том числе из гидробионтов; химическая модификация молекул известных антибиотиков; поиск соединений с антимикробной активностью из числа новых химических структур, не имеющих аналогов в живой природе. Настоящий обзор посвящён антибактериальной, антивирусной и антигрибковой активности сульфатированных полисахаридов (фукоиданов) и экстрактов бурых, красных и зелёных морских водорослей, а также антиоксидантным, противовоспалительным, иммуномодулирующим и антиэндотоксическим свойствам, способствующим усилению их антиинфекционного действия. С учётом этой активности фукоиданы являются перспективной основой для создания новых препаратов для лечения инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: полисахариды морских водорослей, фукоиданы, антибиотики, антимикробные субстанции

At present the increase of antibiotic resistance in infection agents to antimicrobial drugs requires discovery of new antimicrobial substances with improved pharmacological properties and novel mechanisms of action, to which microorganisms do not develop resistance. Three areas are of interest for the search: recovery of new compounds from natural objects, including aquatic organisms, chemical modification of the known antibiotic molecules, discovery of compounds with antimicrobial activity among some new chemical structures which have no analogues in nature. The review is mainly concerned with discussion of antibacterial, antiviral and antifungal activity of sulfated polysaccharides (fucoidans) and extracts of brown, red and green algae, as well as of antioxidant, antiinflammatory, immunomodulatory and antiendotoxin properties that contribute to their antiinfective action. Such an activity makes fucoidans promising as a basis for developing new drugs for therapy of infectious diseases.

Key words: polysaccharides from seaweed, fucoidans, antibiotics, antimicrobial substances.

В связи с ростом антибиотикорезистентности возбудителей инфекционных болезней к противомикробным препаратам существует настоятельная необходимость поиска новых антимикробных малотоксичных или нетоксичных соединений с улучшенными фармакологическими свойствами и новыми механизмами действия, к которым у микроорганизмов не формировалась бы устойчивость. При этом поиск новых антимикробных субстанций идёт в трёх направлениях: выделение веществ природного происхождения; химическая модификация молекул известных антибиотиков и, наконец, поиск соединений с ан-

тимикробной активностью среди новых химических структур, как правило, синтетических, не имеющих аналогов в живой природе.

Следует отметить, что менее всего кандидатов в лекарственные препараты получают до настоящего времени из природных объектов, особенно из гидробионтов, хотя в литературе уже в течение нескольких десятилетий появляется большое количество работ, освещающих антибактериальную, антивирусную и антигрибковую активность метаболитов морских и пресноводных водорослей и беспозвоночных животных [1–3].

Настоящий обзор посвящён антибактериальным потенциям сульфатированных полисахаридов (фукоиданов) и экстрактов бурых, красных и зелёных морских водорослей. Эти гидробионты привлекают внимание ученых как неисчерпае-

© Коллектив авторов, 2015

Адрес для корреспонденции: 690087 Владивосток, ул. Сельская, 1. НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова

мый и постоянно восполняемый источник разнообразных биологически активных веществ (БАВ).

Антимикробный потенциал экстрактов морских водорослей. В современной литературе, освещающей полезные свойства водорослей, огромное число работ посвящено исследованиям антибактериальных эффектов экстрактов макроводорослей и их компонентов [4]. Наибольшая антибактериальная активность присуща экстрактам бурых водорослей. Отмечают, что экстракты, полученные из водорослей рода *Rhodophyta* и *Phaeophyta*, обладают наиболее высокой антибактериальной активностью [5]. Есть сообщения о том, что экстракция органическими растворителями обеспечивает извлечение веществ с более высокой антимикробной эффективностью, чем водная экстракция. Антибактериальная активность присуща также морским и пресноводным микроводорослям [6, 7].

Широкое отражение в научной литературе получили результаты исследования эффективности различных методов получения экстрактов [5, 8, 9]. При этом нет единого мнения о наиболее эффективных экстрагентах и способах экстракции как по выходу антибактериальных продуктов, так и по спектру антимикробной активности. Нет единого мнения и о том, какие компоненты экстрактов обладают антибактериальным действием.

Антибактериальная активность экстрактов водорослей может колебаться в зависимости от сезона сбора гидробионтов [10, 11]. Например, J. S. Choi и соавт. [11] обнаружили, что наиболее высокая антибактериальная активность экстрактов *Ulva pertusa* в отношении *Gardnerella vaginalis* была отмечена для образцов водоросли, полученных с ноября до мая (как было в 2009 г.) или с декабря до мая (2008 г.), т. е. в зимние месяцы. Другие авторы [12] сообщили, что экстракты бурых и красных водорослей, собранные весной и осенью, ингибировали рост микроорганизмов, экстракты зелёных водорослей обладали таким действием, если гидробионты собирали в зимнее время.

Антибактериальные компоненты экстрактов водорослей могут обладать как бактериостатическим, так и бактерицидным действием [12]. А. Manilal и соавт. [13] определяют механизм антибиотического действия экстрактов как отношение минимальной бактерицидной концентрации (МБК) к минимальной подавляющей концентрации (МПК). Если отношение ≤ 2 , экстракт можно считать бактериостатическим или бактерицидным, если отношение ≥ 16 , экстракт оценивается как неэффективный. Высокие дозы антибактериальных соединений (например, 45 мг/мл), как правило, бактерицидны.

Антибактериальную активность или, наоборот, отсутствие таковой у экстрактов водорослей

объясняют также отсутствием мишеней в структурах тест-бактерий для различных действующих веществ, содержащихся в экстрактах, а также способностью бактерий изменять структуру их молекул [14]. Степень мутности взвеси *Staphylococcus aureus* при контакте с возрастающими концентрациями фракции с высоким содержанием углеводов позволяет определить МПК или МБК. Отсутствие мутности в пробирке со взвесью соответствует уровню МПК, которая находится между 40 и 42 мг/мл соответственно. Авторы делают заключение, что действующей является фракция с высоким содержанием сульфатированных (сульфаты — 6,3%) углеводов (76,6%). Авторы считают, что эта фракция блокирует образование клеточной стенки бактерий, индуцируя их гибель и лизис.

С антимикробным действием экстрактов водорослей ассоциируют различные выделяемые из них соединения. По химической природе они могут быть флавоноидами, которые повышают проницаемость внутренней мембраны бактерий и вызывают потерю мембранного потенциала микроорганизма; полисахаридами, ингибирующими гиалуронидазу; жирными кислотами и липидами, нарушающими клеточную мембрану микроорганизма; полифенолами, связывающимися с адгезинами, подавляющими активность ферментов и нарушающими целостность мембраны; гликолипидами, циклическими пептидами; N-гликозидами; сульфатированными полисахаридами; β -дикетонами; алкалоидами; каротиноидами; токсинами и пр. [15–17].

Экстракты каждого вида водоросли имеют индивидуальный спектр антибактериальной активности. При этом один и тот же вид водоросли, собранной в различных регионах Земного шара, может иметь свой спектр. Многие водоросли обладают в большей степени антибактериальной активностью по отношению к грамположительной, другие — к грамотрицательной микрофлоре. По мнению P. Arunachalam и соавт. [8], резистентность грамотрицательных микроорганизмов к антибактериальным субстанциям экстрактов обусловлена гидрофильностью внешней мембраны микроорганизмов липополисахаридной природы, которая является барьером для молекул антибиотических компонентов экстрактов. Мембрана связана с ферментами периплазматического пространства, способными разрушать молекулы, проникающие извне [18]. Грамположительные микроорганизмы такой мембраной не защищены. В то же время G. J. Christobel et al. [19] объясняют высокую чувствительность грамотрицательных микроорганизмов к водным экстрактам ряда водорослей тем, что в них присутствуют соединения фенольной природы, которые солибилизируют липополисахаридный слой клеточной стенки бактерий и делают его проницаемым для антимикробных субстанций.

Как правило, экстракты с антибактериальными свойствами обладают и антиоксидантным действием [20]. Обе активности могут быть обусловлены разными компонентами экстрактов: хлорофиллом, каротиноидами, свободными фенолами, фукоиданами, флоротаннином, жирными кислотами [21].

Исследование антибактериальной и антиоксидантной активности двух экстрактов водорослей — *Gelidiella acerosa* и *Haligra* spp. показало, что экстракт *G.acerosa* имеет значительную антиоксидантную активность, в то время как экстракт второй водоросли обладает антибактериальным действием по отношению к *S.aureus*, который часто бывает причиной пищевых токсикоинфекций. Авторы предлагают использовать комбинацию экстрактов для консервации пищевых продуктов. Антибактериальную и антиоксидантную активности экстрактов авторы связывают с высоким содержанием в них фенолов [5].

Экстракты водорослей обладают антибактериальной активностью даже в отношении микроорганизмов с множественной лекарственной резистентностью, которая является большой проблемой для здравоохранения, всё более усугубляющейся с каждым днём, поскольку новые эффективные антибиотики на фармацевтическом рынке появляются нечасто [22]. Антибиотикоустойчивые микроорганизмы являются частой причиной внутри- и внебольничных инфекций. В значительной степени это касается возбудителей туберкулёза, болезней мочевых путей, а также воспалительных заболеваний кишечника. В практике врачей часто встречаются метициллинорезистентные *S.aureus*, ванкомицинорезистентные *Enterococcus faecalis*, антибиотикоустойчивые *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*. В связи с этим заслуживают особого внимания исследования активности экстрактов морских водорослей в отношении микроорганизмов с множественной устойчивостью к антибиотикам [23].

Наиболее часто авторы в качестве тест-микробов используют в своих исследованиях микроорганизмы, вызывающие тяжёлые или длительно текущие патологические процессы: *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *E.coli*, *E.faecalis*, *Klebsiella* sp., *Salmonella* sp. и др. [24].

Значительную проблему, особенно для лиц юношеского возраста, представляет угревая сыпь, связанная с *Propionibacterium acnes*. В этой связи большой интерес вызывают результаты исследования J. S. Choi et al. [25], показавших, что метанольные экстракты 13 видов морских водорослей обладали ингибиторной активностью в отношении этого микроорганизма, четыре из них (*Eclonia cava*, *Eclonia curome*, *Ishige sinicola* и *Symphycladia latucula*) проявляли ингибиторное действие, более выраженное у первых двух видов. Зона подавления

роста *P.acnes* составила $6,3 \pm 0,8$ мм для *I.sinicola*, $8,8 \pm 0,8$ мм для *S.laticula* и $5,3 \pm 0,3$ мм для *E.cava*. Эритромицин, взятый в качестве положительного контроля, давал зону ингибирования роста бактерий размером 13 мм. Экстракты этих водорослей не оказывали токсического действия на клетки линии RAW 264.7. Экстракт водоросли *S.laticula* через 24 часа инкубации снижал жизнеспособность клеток на 55% — при дозе 200 мкг/мл и на 57% — при дозе 400 мкг/мл, что может быть связано с высоким содержанием бромфенолов. Важным моментом в действии вышеперечисленных экстрактов являются их противовоспалительные свойства. Многочисленные литературные источники свидетельствуют о том, что практически все экстракты водорослей и полисахариды, полученные из них, обладают противовоспалительным действием [26].

Этанольный экстракт водоросли *Halimeda macroloba* и водный экстракт водоросли *Sargassum bindery* также оказывали ингибирующее действие в отношении *Propionibacterium acnes* [27]. Зона ингибирования роста составила соответственно $10,67 \pm 1,04$ мм и $7,33 \pm 0,76$ мм. Как и в предыдущем случае, экстракты оказывали противовоспалительное действие, снижая интенсивность каррагинанового отёка лап у крыс. Обращает на себя внимание тот факт, что экстракты оказывали бактериостатическое действие не только на *P.acnes*, но и на *S.aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, которые часто сопровождают угревую сыпь.

Бактерии *Acne vulgaris* часто бывают устойчивы к лекарственным средствам, в том числе и к антибиотикам. В связи с этим авторы считают, что поскольку водорослевые экстракты не обладают побочными эффектами и к ним не вырабатывается устойчивость микроорганизмов, они могут найти широкое применение в медицине для лечения пациентов с угревой сыпью.

Большое место среди трудно поддающихся лечению заболеваний ротовой полости, например, пародонтоза, кариеса и других, занимают патологические процессы, вызываемые бактериальной флорой. В связи с этим вызывает интерес сообщение L. Sujatha и соавт. [28], в котором авторы представили результаты исследования антимикробного действия экстрактов зелёных водорослей в отношении микроорганизмов, обитающих в ротовой полости — *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans*, *Actinomyces viscosus*. Наиболее чувствительными к экстрактам были *A.viscosus* (зона ингибирования составила $6,33 \pm 0,57$ мм). В качестве стандартного препарата был использован стрептомицин, с зоной ингибирования роста бактерий 11 мм. Экстракт водоросли *Ulva fasciata* подавлял рост всех тест-микробов. Авторы предлагают использовать эти экстракты для добавления в пищевые продукты, в жевательную резинку, а также для полоскания полости рта.

Одним из часто встречающихся возбудителей заболеваний, передающихся половым путем, является *G.vaginalis*. Y. M. На и соавт. [29] исследовали антибактериальную активность экстрактов 44 различных видов водорослей и обнаружили, что 61,4% из них обладали антибактериальной активностью в отношении этого возбудителя. Избирательную активность против этого микроорганизма проявил этанольный экстракт зелёной водоросли *Ulva pertusa* (зона ингибирования роста составила 11,3 мм при дозе экстракта 5 мг/диск). Положительным свойством этого экстракта является то, что он не вызывал угнетения роста или гибели лактобактерий влагища. Авторы оценивают этот экстракт как потенциальную основу для создания натурального средства, которое может быть эффективным для лечения пациентов с бактериальным вагинозом.

Прямая антибактериальная активность сульфатированных полисахаридов морских водорослей. В настоящее время наибольший интерес среди индивидуальных соединений, выделяемых из бурых водорослей, вызывают фукоиданы — семейство структурно разнообразных сульфатированных полисахаридов, в состав которых обязательно входят остатки α -L-фукозы. Ряд бурых водорослей синтезируют α -L-фуканы, в которых остатки α -L-фукозы связаны 1,3- либо чередующимися 1,3;1,4-гликозидными связями. Довольно часто из бурых водорослей выделяют галактофуканы, построенные из остатков L-фукозы и D-галактозы. Содержание и положение остатков галактозы в галактофуканах значительно различается в зависимости от вида бурой водоросли. Это наиболее структурно разнообразная группа фукоиданов. Некоторые бурые водоросли синтезируют фукоманноуронаны. В настоящее время это самая немногочисленная группа фукоиданов. Помимо этого имеются в бурых водорослях фукоиданы, построенные из остатков фукозы, галактозы, ксилозы, маннозы и других, более редко встречающихся моносахаридных остатков. Структура фукоиданов может определять специфичность их биологического действия [30, 31].

Антибактериальные свойства фукоиданов обнаружены давно и изучаются достаточно интенсивно. Фукоиданы могут оказывать прямое бактериостатическое и бактерицидное действие в отношении различных микроорганизмов, патогенных для человека и животных [14, 32]. При этом эффект зависит также от вида водоросли, метода получения фукоидана, химического состава полисахарида, количества сульфатов. При исследовании прямой антибактериальной активности фукоидана из бурой водоросли *Sophora wightii* было установлено, что полисахарид содержал 52,86 $\pm$ 0,64% фукозы и 29,26 $\pm$ 0,83% сульфата. Авторы проверили антибактериальную актив-

ность полисахарида к 8 микроорганизмам, патогенным для человека. Наиболее чувствительным к фукоидану оказался холерный вибрион, зона ингибирования которого составила 18,6 $\pm$ 0,32 мм (тетрацилин, использованный в качестве положительного контроля, давал зону ингибирования 22 $\pm$ 0,36 мм). Минимальная подавляющая концентрация фукоидана в отношении этого возбудителя составила 31,25 мкг/мл, а минимальная бактерицидная концентрация — 62,5 мкг/мл. Если говорить о возможности применения в дальнейшем фукоидана при различной инфекционной патологии у человека, то следует иметь в виду, что этот полисахарид не токсичен и кроме антибактериального обладает и другими положительными эффектами (иммуномодулирующим, противовоспалительным, противоопухолевым, антиэндотоксическим и пр.). Кроме того, к этому полисахариду не формируется привыкания.

В работе A. Kantachumroo [33] представлены результаты изучения антибактериальной активности неочищенных полисахаридов из 7 видов бурых водорослей. Экстракцию проводили горячей дистиллированной водой при 100°C в течение 2 часов (E1-фракция). Фракцию E2 получали горячей экстракцией кислотой, при этом выход зависел от вида водоросли. То же можно сказать о содержании общих углеводов, а также сульфатов. Основным компонентом в обоих образцах была фукоза. Авторы отмечают, что только *Candida albicans* была слабочувствительна к полисахаридам. Обращает на себя внимание тот факт, что неочищенный полисахарид с высоким содержанием сульфатов не ингибировал тестируемые микроорганизмы, но наоборот стимулировал их рост. Это может быть объяснено высоким содержанием углеводов в неочищенном полисахариде, что создает ресурс углерода и способствует росту тест-микробов.

C. Sebaaly и соавт. [34] выделили из красной водоросли рода *Corallina* два сульфатированных полисахарида — галактан и каррагинан — и исследовали их антибактериальную и антикоагулянтную активности. Было установлено, что каррагинан оказывал более выраженные антикоагулянтные свойства, чем галактан. Антибактериальная активность биополимеров также различалась. Сульфатированный галактан оказывал как бактериостатическое, так и бактерицидное действие на два грамположительных микроорганизма — *E.faecalis* и *S.epidermidis*. Каррагинан, который относился к ламбда типу, лишь ингибировал рост *S.epidermidis* (МПК — 3,125 мг/мл). Оба полисахарида не оказывали действия на рост грамотрицательных микроорганизмов (*E.coli* и *P.aeruginosa*). Очевидно, что специфичность биологического действия связана со структурными особенностями этих полисахаридов.

Сульфатированные полисахариды, полученные из морских водорослей, в ряде случаев могут содержать контаминанты, в частности полифенолы и эндотоксины [35]. Авторы использовали в работе коммерческий фукоидан из водоросли *Fucus vesiculosus* (Sigma-Aldrich, США) и показали, что он дозозависимо (0—1000 мкг/мл) и видоспецифично ингибировал рост *Vibrio alginolyticus*. Однако антибактериальная активность препарата снижалась после экстрагирования метанолом. При этом метанольный экстракт был токсичен для культуры клеток RAW 264.7 и U937 и индуцировал морфологические апоптотические изменения в ядрах клеток U937. Это означает, что антибактериальная активность коммерческого фукоидана может быть частично обусловлена контаминантами, которые могут быть токсичными для клеток. По отношению к *E.coli* и *S.aureus* коммерческий фукоидан проявлял низкую активность, но эти микроорганизмы были более чувствительны к метанольному экстракту. После диализа коммерческого фукоидана через пористую мембрану (MVCO; 6000—8000) против дистиллированной воды в течение трёх дней препарат был высушен, и при этом не потерял своей активности. Возможно, антибактериальные соединения в препарате коммерческого фукоидана прочно связаны с молекулой полисахарида. После обработки фукоидана при 121°C в течение 30 мин значимого снижения антибактериальной активности не наблюдалось. Эти данные свидетельствуют о том, что антибактериальные компоненты коммерческого фукоидана были термостабильны и имели низкую молекулярную массу. Авторы отмечают, что фенольный компонент составлял 1% от общей массы метанольного экстракта.

Следует заметить, что в зарубежных странах широко распространена продажа фукоидана в различных вариантах и с разными назначениями через интернет. Вполне возможно, что в некоторых биопрепаратах есть примеси, которые могут оказывать токсическое действие на организм. В связи с этим требуется предварительная тщательная очистка фукоидана, предназначенного для реализации населению, во избежание нежелательных побочных эффектов.

Антиоксидантный потенциал фукоидана и его роль в уничтожении возбудителей инфекций. К сожалению даже в научных исследованиях часто используют неохарактеризованные и неочищенные препараты фукоиданов. Из анализа литературных данных следует, что антибактериальная активность фукоиданов равно, как и другие активности, могут быть полностью или частично обусловлены примесными соединениями, часто достаточно прочно связанными с молекулами полисахарида. Бурные водоросли синтезируют разные количества фукоиданов — от десятых долей процента до 20—

25%. Структура фукоиданов, синтезируемых разными видами водорослей, также значительно различается. В связи с этим схемы выделения и очистки фукоиданов могут быть различны и определяться содержанием и структурой сульфатированных полисахаридов. Наиболее предпочтительны схемы, включающие предобработку водоросли растворителями, с помощью которых извлекается большая часть вторичных метаболитов и других УФ-поглощающих соединений [36]. Именно эти соединения согласно литературным данным являются мощными антиоксидантами. Имеются данные, что очистка фукоиданов от примесей УФ-поглощающих веществ приводит к потере антиоксидантной активности [37].

Отделение фукоиданов от примесей не всегда возможно, поскольку эти соединения часто образуют прочные комплексы с полифенолами, которые нельзя разрушить, не разрушив молекулы фукоиданов. Несмотря на факты, свидетельствующие о принадлежности антиоксидантной активности фукоиданов примесям, их антиоксидантное действие изучается достаточно интенсивно. При этом данные о степени очистки препаратов фукоиданов или о присутствии в них тех или иных примесей чаще всего отсутствуют.

Чувствительность грамотрицательных микроорганизмов к фукоиданам может быть связана с антиоксидантными потенциями биополимеров. ЛПС этих микроорганизмов выполняет важную структурную роль. Стабильность структуры мембраны обеспечивается двухвалентными катионами металлов, которые находятся в комплексе с ЛПС, поэтому удаление ионов металлов за счёт связывания их какими-либо хелатирующими агентами приводит к уменьшению стабильности внешней мембраны. Сульфатированные полисахариды, как свидетельствуют многочисленные сообщения, обладают антиоксидантными свойствами и способны хелатировать катионы металлов, что может приводить к уменьшению стабильности внешней мембраны и резкому снижению её барьерной функции, а также делает клетки бактерий более подверженными действию других антибактериальных веществ, которые неспособны проникать через неповреждённую мембрану. Обращает на себя внимание тот факт, что антибактериальные свойства фукоиданов в ряде случаев сочетаются с их антиоксидантным действием. Так, P. Vijayabaskar et al. [38] сообщили, что фукоидан из бурой водоросли *Sargassum swartzii* с м.м. 50 kDa проявил высокую антибактериальную активность в отношении 10 различных патогенных для человека микроорганизмов, наиболее чувствительной к полисахариду была *E.coli*. Антиоксидантная активность этого биополимера также была высокой. По-видимому, в данном случае может проявляться хелатирующий эффект

фукоидана, играющий роль в нарушении структуры стенки грамотрицательных бактерий.

Полисахариды водорослей препятствуют образованию микробных биоплёнок. Большой проблемой для здравоохранения является образование бактериями биоплёнок, которые представляют собой микробные сообщества, покрытые общим гликокаликсом — сложной полимерной структурой полисахаридной природы. При этом изменяется фенотип микроорганизмов, что выражается в изменении параметров роста и экспрессии специфических генов. Большая часть индивидуальных клеток в составе биоплёнки находится в состоянии покоя и характеризуется низкой чувствительностью к антибиотикам. Периодически в отдельных участках биоплёнки возникают очаги размножения, из которых в окружающую среду выделяются свободные (планктонные) микроорганизмы, сохраняющие фенотип исходной биоплёнки. За счёт способности синтезировать экзополисахаридный матрикс, плёнка чрезвычайно устойчива. Она эффективно предотвращает диффузию антимикробных средств и буферизирует изменения pH [39]. Бактерии в плёнке способны обмениваться генами резистентности, отвечающими за устойчивость к определённым антибиотикам.

По некоторым данным, свыше 60% всех внутрибольничных инфекций развивается в результате деятельности микроорганизмов, находящихся в биоплёнках [40]. Особого внимания требует проблема образования бактериальных биоплёнок на синтетических имплантатах. Это обстоятельство диктует необходимость поиска альтернативных средств борьбы с микробными сообществами.

Сульфатированные полисахариды, выделенные из природных объектов, в том числе из гидробионтов, обладают способностью препятствовать образованию биоплёнок [41]. Известно, что *Helicobacter pylori* может образовывать биоплёнку на поверхности слизистой желудка [42]. Полисахариды из водорослей *Chlorella* и *Spirulina* подавляли адгезию *H. pylori* к клеткам слизистой желудка и муцину *in vitro* и тем самым предотвращали колонизацию и образование биоплёнки [43]. Доказано, что образование биоплёнки *H. pylori* является важным фактором развития и устойчивости инфекции. Терапевтическое воздействие на биоплёнки может идти различными путями. Оно может быть направлено на механизмы первоначальной адгезии бактерий к поверхности, блокирование синтеза или разрушение полимерного матрикса, нарушение межклеточного обмена информацией. Кроме того, оно может сочетаться с бактерицидными агентами (например, антибиотиками).

O. Rendueles et al. [41] обсуждают биологическую роль и потенциальное применение в медицине антиадгезивных полисахаридов, в том числе из

водорослей. Эти полисахариды могут подавлять образование биоплёнки или усиливать распад последней. Биополимеры конкурируют с бактериями и обеспечивают себе экологическое преимущество перед размножающимися микроорганизмами. Авторы считают антиадгезивные и антиплёночные полисахариды весьма перспективными для создания на их основе новых эффективных препаратов.

Таким образом, действие полисахаридов на бактериальные плёнки является ещё одним механизмом защитного действия этих соединений.

Антиадгезивное действие полисахаридов из морских водорослей. Другим аспектом антимикробного действия экстрактов и полисахаридов морских водорослей является ингибирование адгезии возбудителей к поверхности эукариотических клеток. Адгезия патогенных организмов к тканям хозяина необходима всем микроорганизмам для проникновения в восприимчивый организм и является непременным условием инициации большинства инфекционных болезней. Поэтому сегодня при изучении и создании антимикробных препаратов весьма перспективным и привлекательным является антиадгезивный эффект изучаемых веществ.

Контакт микроорганизма с клетками хозяина происходит путём молекулярных взаимодействий адгезинов микробной клетки (тонких субмикроскопических мультисубъединичных белковых придатков — фимбрий или пилей), которые нередко являются лектинами, с углеводными рецепторами поверхности тканей хозяина, в результате чего блокируется адгезия бактерий к клеткам эукариотов [44]. Лектиндефицитные мутанты часто лишены способности инициировать инфекционный процесс [44].

В основе поисков антиадгезивных препаратов лежит создание эффективных препятствий с разнообразными механизмами действия при установлении взаимодействий между лигандами и рецепторами. Одним из наиболее известных механизмов, с учётом которого осуществляется подбор ингибиторов процесса адгезии, является введение в систему «микроорганизм — эукариотические клетки» растворимых веществ, конкурирующих с лигандами или рецепторами за места связывания на клеточных поверхностях [45]. При этом все растворимые соединения можно разделить на две группы, способные реагировать или с возбудителем, или с эукариотической клеткой. Предпочтительнее избирательное связывание лигандов микроорганизма, так как оно в меньшей степени влияет на рецепторный аппарат клеток-мишеней, а через него — на самые разнообразные процессы в тканях макроорганизма.

Ингибиторами бактериальной адгезии *in vitro* являются поливалентные полисахариды, в том

числе сульфатированные полисахариды водорослей. Растворимые углеводы распознают поверхностные бактериальные лектины и блокируют адгезию бактерий к клеткам эукариотов. Следует обратить внимание на тот факт, что, как правило, ингибиторы адгезии не действуют бактериостатически или бактерицидно. Предполагают [44], что штаммы, резистентные к антиадгезивным соединениям, появляются значительно реже, чем антибиотикорезистентные.

Изучение молекулярной природы лиганд-рецепторных комплексов, образующихся при взаимодействии микроорганизмов с соответствующими им клетками-мишенями, а также факторов, влияющих на процесс адгезии *in vitro* и *ex vivo*, позволяет разработать профилактические меры, направленные на подавление ранних этапов инфекционного процесса [43, 46].

Применение природных или синтетических аналогов клеточных рецепторов и компонентов тканевых жидкостей способно значительно снизить, а в отдельных случаях и полностью предотвратить прикрепление микроорганизмов к клеткам хозяина.

Возможность использования углеводов для защиты от экспериментальных инфекций путём уменьшения степени адгезии микроорганизмов за счёт конкурентного взаимодействия была впервые показана в 1979 г. М. Aronson и соавт. [47]. Позднее с целью защиты от патогенов *in vitro* и *ex vivo* были исследованы различные биологически активные вещества вплоть до полисахаридов ягод, зелёного чая и пр. Из полисахаридов морского происхождения в качестве антиадгезивных биополимеров следует отметить хитозан [2], полисахариды из морских бактерий рода *Pseudoalteromonas* [48], а также сульфатированные полисахариды морских водорослей [32, 34].

Антиадгезивные свойства характерны практически для всех сульфатированных полисахаридов, как из наземных, так и из морских объектов, в том числе и для фукоиданов из бурых водорослей. Эти соединения эффективно ингибируют контакт патогенов различных таксономических групп с эукариотическими клетками. Сравнительно недавно [49] были синтезированы протяжённые фрагменты молекул фукоиданов, которые являются потенциальными ингибиторами адгезии микроорганизмов. Первая серия соединений состояла из ди-, тетра-, гекса-, окта-, додека- и гексадекасахаридов, построенных из (1→3) связанных остатков α -L-фукопиранозы, которые соответствовали структуре полисахаридов, выделенных из водорослей *Saccharina latissima* и *Chorda filum*. Вторая серия компонентов представляла собой ди-, тетра- и гексасахариды, построенные из (1→3)- и (1→4)- связанных остатков α -L-фукопиранозы, подобные фрагментам фуко-

иданов из бурой водоросли *Fucus evanescens*, *Fucus distihus* и др.

Большое число работ посвящено вопросу эрадикации *H. pylori* и снижения воспалительного процесса, вызванного этим возбудителем, с помощью сульфатированных полисахаридов из разных видов водорослей, поскольку они проявляют выраженное антиадгезивное действие и снижают интенсивность воспалительного процесса, подавляя образование провоспалительных цитокинов, продуцируемых клетками эндотелия слизистых. Так, в экспериментах *ex vivo* у мышей с гастритом, вызванным *H. pylori*, при добавлении фукоидана в питьевую воду наблюдалось ослабление симптомов болезни. Эффективность действия фукоиданов определяет, по-видимому, pH содержимого желудка. Установлено, что фукоидан из бурой водоросли *Cladosiphon ocamuranus* ингибировал прикрепление *H. pylori* к слизистой желудка свиней при pH 2,0 и 4,0, а два других фукоидана, использованных в этих экспериментах, подавляли прикрепление возбудителя только при pH 2,0. Несульфатированные полисахариды — декстран и маннан — не обладали способностью подавлять адгезию *H. pylori* [50]. Не ингибировали адгезию возбудителя к муцину карбоксилированные и десульфатированные полисахариды [51]. Другие авторы [52], работая с фукоиданом из этого же вида водоросли, показали, что возбудитель специфически узнаёт сфингогликолипиды, которые образуются сульфатированием остатков фукозы Levis b типа или H типа углеводных цепей и остатков галактозы, которые имеются на эпителиальных клетках желудка хозяина. Фукоидан, как полимер с сульфатной группой и антагонист фукозы, подавляет адгезию *H. pylori* к углеводной цепи. Авторы предполагают, что поверхность клетки *H. pylori* покрывается фукоиданом, в связи с чем возбудитель теряет способность к адгезии на слизистой, а симптомы гастрита при этом затихают. Методом иммуноблота показано, что слой белка на поверхности микроорганизма соединен с фукоиданом. Авторы обращают внимание на тот факт, что препараты с антиадгезивной активностью, в частности фукоиданы, следует вводить перорально.

Обсуждая вопрос об антиадгезивных свойствах полисахаридов водорослей, нельзя не остановиться на исследованиях M.F. Loke и соавт. [43], проведённых *in vitro* и *in vivo* с использованием полисахаридов из пресноводной водоросли *Spirulina*. В экспериментах *in vitro* был использован коммерческий («Sigma», США) муцин желудка свиней и *H. pylori*, адаптированный к мышам. Гелеобразный муцин MUC5AC служит первым рецептором *H. pylori* в желудке человека. Авторы вполне обоснованно полагают, что адгезия *H. pylori* обусловлена, главным образом, взаимо-

действием лектин-подобных молекул микроба с высокоспецифичными структурами муцина и клеточной поверхности. В связи с этим авторы считают, что углеводные компоненты являются идеальными кандидатами в антиадгезины, поскольку они эффективны и не вызывают привыкания, как антибиотики. Адгезия *H.pylori* к муцину желудка является необходимой для осуществления начального этапа колонизации и основой патогенеза. В связи с этим отмена адгезии может быть достаточно эффективной стратегией защиты от этой инфекции.

Синергизм действия сульфатированных полисахаридов с антибиотиками. Сульфатированные полисахариды, в частности фукоидан, могут действовать синергидно с антибиотиками. Так, К.У. Lee и соавт. [53] исследовали действие фукоидана *per se* и в комплексе с антибиотиком (гентамицин) для борьбы с кариогенными и периодонтгенными бактериями ротовой полости. Установлено, что фукоидан может действовать на синтез клеточной стенки бактерий [14] и в комбинации с антибиотиком в дальнейшем может применяться как средство против кариеса, периодонтита и других заболеваний ротовой полости. Комбинация полисахарида с различными антибиотиками может действовать на ингибиторный эффект этих лекарственных средств. Так, например, при комбинации гентамицина с фукоиданом удалось снизить в 4 раза уровень МПК в отношении *Streptococcus criceti* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, и также в 4 раза уровень МБК в отношении *Streptococcus anginosus*, *A.actinomycetemcomitans* и *Prevotella intermedia*.

Этилацетатный экстракт бурой водоросли *Eisenia bicyclis* значительно уменьшал высокую резистентность *Candida* spp. к флуконазолу [54]. МПК флуконазола при комбинированном воздействии его с МПК экстракта (4 мг/мл) на *Candida* spp. снижалась от 64 до 4 мкг/мл. Это свидетельствует о синергизме действия компонентов экстракта и антибиотика и открывает перспективы получения из водорослей эффективных противогрибковых препаратов.

Вышеприведённые материалы свидетельствуют о том, что проблема синергидного действия существующих лекарственных препаратов антибиотиков и дериватов морских водорослей требует пристального внимания и углублённых исследований, так как это позволит найти подходы к совершенствованию терапии заболеваний, вызываемых бактериями и грибами.

Антиэндотоксические свойства сульфатированных полисахаридов. Эндотоксины или липополисахариды (ЛПС) являются одними из основных компонентов клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Попадая в организм, они вызывают ряд острых физиологических реакций — лихо-

радку, нарушения метаболизма, рассеянную внутрисосудистую коагуляцию; при больших дозах — некроз тканей, сильнейшую интоксикацию и смерть. Эти процессы являются результатом как прямого, так и опосредованного действия эндотоксина — ЛПС-индуцированных гуморальных и клеточных реакций. Отечественными [55, 56] и зарубежными [57] исследователями показана способность фукоиданов из водорослей оказывать антиэндотоксическое действие, в частности, подавлять индуцированную ЛПС гиперэкспрессию провоспалительных цитокинов. Этот эффект реализуется за счёт образования макромолекулярных комплексов с ЛПС. Токсический центр молекулы ЛПС — липид А представляет собой потенциальную мишень для соединений с антиэндотоксической активностью. Такими свойствами обладают каррагинаны. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* установлено, что каррагинаны способны взаимодействовать с ЛПС грамотрицательных бактерий, изменяя надмолекулярную организацию, что способствует снижению их токсичности [55].

Каррагинаны обладают высокой способностью связывать и удерживать ионы металлов, что имеет перспективы их использования в составе энтеросорбентов при заболеваниях, сопровождающихся эндотоксикозом [58].

Относительно антиэндотоксических свойств фукоиданов сведений в литературе меньше. Так, Е.Ж.Ко и Н.Г. Joo [57] установили, что профилактическое введение фукоидана из *F.vesiculosus* способствует увеличению выживаемости животных, получивших летальную дозу ЛПС *E.coli*, что рассматривается как воспроизведение модели сепсиса. Исследуя механизмы действия полисахарида, авторы установили, что фукоидан оказывает цитопротекторное действие, способствуя восстановлению популяции дендритных клеток, а также увеличению экспрессии антиапоптотических молекул Bcl-2, Bcl-xL, cIAP-1 на спленоцитах, в которых под влиянием ЛПС усиливались процессы апоптоза.

Углеводы подавляют связывание клеток с углеводспецифическими токсинами, как, например, токсином *Shigella dysenteriae* 1 типа, и гомологичным веротоксином *E.coli*, специфичным к галактобиозе [44].

Большую роль в инфекционной патологии играют болезни, ассоциированные с клостридиями. В этом случае также есть необходимость в новых терапевтических стратегиях. В связи с этим представляет интерес сообщение А.Р. Baretto et al. [59]. Авторы установили защитное действие фукоидана, блокатора Р-селектина, на развитие энтерита мышей, вызванного токсином А (25 мг/кг) клостридий. Полисахарид оказывал выраженное защитное действие ($p < 0,05$). Как показали гистопат-

тологические исследования, у животных, получавших фукоидан, отсутствовали повреждения слизистой кишечника. Введение полисахарида способствовало снижению активности индуцированной токсином А, миелопероксидазы и аденозиндеаминазы. Таким образом, фукоидан купировал разрушение ткани кишки и воспалительный процесс при экспериментальном энтерите мышей.

Перспективные исследования проведены Т. А. Кузнецовой [56], которая воспроизводила эндотоксемию путём введения мышам ЛПС *Yersinia pseudotuberculosis*. Автором было показано, что фукоидан из бурой водоросли *F. evanescens* повышает резистентность мышей к токсическому действию ЛПС псевдотуберкулёзного микроба, восстанавливает функциональную активность нейтрофилов, ингибирует повышенный уровень провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 α , IL-6), снижает степень микроциркуляторных нарушений и вторичных дистрофически-деструктивных изменений в паренхиматозных органах животных. Парентеральное и пероральное введение фукоидана при экспериментальной эндотоксемии оказывает корригирующее влияние на показатели системы гемостаза, предотвращая развитие или снижая интенсивность течения ДВС-синдрома. Полученные данные свидетельствуют о том, что при помощи фукоидана возможна реализация основных принципов лечения пациентов с эндотоксемией.

Заключение

Одним из первых свойств, обнаруженных у экстрактов водорослей и их компонентов стали антибактериальная и антимикотическая активности, которые в настоящее время активно осваиваются медициной, сельским хозяйством и пищевой промышленностью. Будучи нетоксичными или в редких случаях слаботоксичными для клеток макроорганизма, компоненты экстрактов различной химической природы, в том числе сульфатированные полисахариды, оказывают бактериостатическое или бактерицидное действие на широкий спектр условно-патогенных и патогенных для человека и животных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. К сожалению, механизмы антибактериального действия БАВ из водорослей на клеточном и молекулярном уровнях раскрыты далеко не полностью. Можно считать, что в настоящее время, в большей степени идёт скрининг антибактериальных веществ из гидробионтов, накопление знаний о них, исследуется спектр их антибактериальной, антимикотической и противовирусной активности, определяется эффективность различных методов экстракции, изучается характер влияния сезона и региона добычи водорослей на антимикробную активность экстрактов и их компонентов. В последние годы началось ак-

тивное изучение механизмов действия БАВ из водорослей, обладающих антимикробным действием, делаются попытки определить связь структуры соединений с их антимикробной активностью. Однако этот вопрос ещё требует глубокого изучения и накопления знаний, поскольку затруднения связаны с тем, что фукоиданы — гетерогенная группа веществ, различающихся по структуре, молекулярной массе, степени сульфатирования и пр.

Многочисленными исследованиями доказано, что как экстракты водорослей, так и сульфатированные полисахариды, полученные из них, обладают, кроме антибактериального, мощным антиоксидантным, противовоспалительным, иммуномодулирующим и антиэндотоксическим потенциалом, что не может не усиливать их антиинфекционное действие.

Осторожного подхода при определении антибактериального действия БАВ из гидробионтов требует адекватная экстраполяция данных, полученных *in vitro*, в область их применения *in vivo*, учитывая, что в настоящее время почти все исследования «морских антибиотиков» проводятся вне организма. Исследования *in vivo* действия их на клетки-эффекторы имеют ряд ограничений [60]. Главное из них — несоответствие концентрации препаратов, используемых *in vitro*, с воздействующими на клетки организма при экспериментальных инфекциях и, тем более, в условиях человеческого организма. В экспериментах *in vitro* практически не моделируется внутренний состав среды организма, отсутствуют важнейшие сывороточные факторы (иммуноглобулины, система комплемента и пр.). При исследовании БАВ *in vitro* не учитывается возможное влияние метаболитов, образуемых в условиях целостного организма на иммунную систему.

До настоящего времени существуют разногласия по механизмам действия различных химических соединений с антибактериальным действием, получаемых из экстрактов водорослей. Сульфатированные полисахариды в этом плане изучены несколько лучше, но тоже требуют более детального изучения. Необходимо на современном методическом уровне исследовать взаимодействие этих соединений с грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами, ультраструктурную организацию бактерий после воздействия полисахаридов разной структуры, понять роль их антиоксидантных свойств в антибактериальном действии. Требуется уточнения вопрос о мишенях сульфатированных полисахаридов в бактериальной клетке (подавление синтеза клеточной стенки, синтез белка, нуклеиновых кислот или другие механизмы). Необходимо исследование транскрипционного профиля фукоиданов, сопоставления его с таковым эффективных классических антибиотиков.

Крайне мало исследованы антибиотические свойства наночастиц фукоиданов. Этот вопрос тоже требует серьёзных исследований, поскольку наночастицы взаимодействуют между собой и объектами окружающей среды иначе, чем макро-частицы, в чем и проявляются особенности их свойств [61].

Несмотря на все нерешённые вопросы, фукоиданы, сочетающие в себе высокий антибактериальный потенциал, антитоксические, противовоспалительные, иммуномодулирующие и антиоксидантные свойства, отсутствие формирования резистентности к ним у микроорганизмов, являются перспективной основой для создания новых препаратов для борьбы с разнообразными инфекциями. Многогранность действия этих соединений реализуется на кле-

точном и биохимическом уровне и является существенным фактором повышения антибактериального терапевтического потенциала БАВ из гидробионтов. Фукоиданы, в отличие от классических антибиотиков наземного происхождения, имеют много мишеней для своего действия, а их антибактериальный эффект является совокупностью нескольких возможных механизмов, приводящих микроорганизмы к гибели. Дальнейшие исследования экстрактов водорослей, их компонентов, а также фукоиданов, получаемых из этих гидробионтов, позволят определить подходы к разработке биотехнологии получения эффективных нетоксичных и экологически безопасных биоцидных препаратов.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы ДВО РАН П-42 «Дальний Восток».

ЛИТЕРАТУРА

1. Amorim R.N.S., Rodrigues J.A.G., Holanda M.L. et al. Antimicrobial effect of a crude sulfated polysaccharide from the red seaweed *Gracillaria ornata*. Brazil Arc Biol Technol 2012; 56: 2: 71—81.
2. Liu X.L., Liu D.Y., Wang Y.Q. et al. Immunomodulation and antitumor activity of fucoidan from *Undaria pinnatifida* in vivo. Chin J Microecol 2010; 22: 2: 86—92.
3. Li C., Blencke H.M., Haug T. et al. Expression of antimicrobial peptides in coelomocytes and embryos of the green sea urchin. Development Comparat Immunol 2014; 43:1: 106—113.
4. Kolanjinathan K., Stella D. Antibacterial activity of marine macroalgae against human pathogens. Rec Res Sci Technol 2009; 1: 1: 20—22.
5. Devi K.N., Kumar T.T.A., Dhaneesh K.V. et al. Evaluation of antibacterial and antioxidant properties from brown seaweed *Sargassum wightii* against human bacterial pathogens. Int J Pharm Pharm Sci 2012; 4: 3: 143—149.
6. Abd El Baky H.H., El-Baroty G.S. Healthy benefit of microalgal bioactive substances. J Aquatic Sci 2013; 1: 1: 11—23.
7. Pradhan J., Das S., Das B.K. Antibacterial activity of fresh water microalgae: a review. Afr J Pharm Pharmacol 2014; 8: 32: 809—818.
8. Arunachalam P., Uthandakalai R., Rajsmail R. Evaluation of antibacterial activity of some selected green seaweed extracts from Muttam coastal areas, Kanyakumari, Tamil Nadu, Ind J Coastal Life Med 2014; 2: 2: 112—115.
9. Pushparaj A., Raubbin R.S., Balasankar T. An antibacterial activity of the green seaweed *Caulerpa sertularioides* using five different solvents. Int J Chem Tech Research CODEN (USA):IJPRIF. 2014; 6: 1: 1—5.
10. Имбе Т.И., Красовская Н.П., Ермакова С.П. и др. Сравнительное исследование химического состава и противоопухолевой активности водно-этанольных экстрактов бурых водорослей *Laminaria cichorioides*, *Costaria costata* и *Fucus evanescens*. Биол моря 2009; 35: 2: 140—146.
11. Choi J.S., Ha Y.M., Lee B.B. et al. Seasonal variation of antibacterial activities in the green alga *Ulva pertusa* Kjellman. J. Environment Biol 2014; 35: 341—344.
12. Salvador, N., Garreta A.G., Lavelli L., Ribera M.A. Microbial activity of Iberian macroalgae. Sci Mar 2007; 71: 1: 101—113.
13. Manilal A., Sujith S., Selvin J. et al. Antibacterial activity of *Falkenbergia hillebrandii* (Born) from the Indian coast against human pathogens. Phyton 2009; 78: 161—166.
14. Pierre G., Sopena V., Juin C. et al. Antibacterial activity of a sulfated galactan extracted from the marine alga *Chaetomorpha aerea* against *Staphylococcus aureus*. Biotechnol Bioproc Engineer 2011; 16: 937—945.
15. Amaro H.M., Malcata F.X. Carotenoids from microalgae and cyanobacteria: features, production and applications. In: Masayoshi Yamaguchi (Ed.). Carotenoids: Properties, Effects and Diseases. Biochemistry Research Trends. Nova Sci Publish 2011; Chapter: 59—74.
16. Desbois A.P., Smith V.J. Antibacterial free fatty acids: activities, mechanisms of action and biotechnological potential. Appl Microbiol Biotechnol 2010; 85: 1629—1642.
17. Shoubaky G.A.E., Salem E.A.E.R. Active ingredients of fatty acids as an antibacterial agent from the brown algae *Padina pavonica* and *Hormophysa triquetra*. J Coastal Life Med 2014; 2: 7: 535—542.
18. Shan B., Cai Y.Z., Brooks J.D. and Corke H. The in vitro antibacterial activity of dietary spice and medicinal herb. International J Food Microbiol 2007; 117: 112—119.
19. Christobel G.J., Lipton A.P., Aishwaria M.S. et al. Antibacterial activity of aqueous extract from selected macroalgae of southwest coast of India. Seaweed Res Utiln 2011; 33: 1—2: 67—75.
20. Patra J.K., Rath S.K., Jena K. et al. Evaluation of antioxidant and antimicrobial activity of seaweed (*Sargassum* spp.). Extract: a study on inhibition of glutathione-S-transferase activity. Turkish J Biology 2008; 32: 119—125.
21. Shanab S.M.M. Antioxidant and antibiotic activities of some seaweeds (Egyptian isolates). Int J Agricult Biol 2007; 9: 2: 220—225.
22. Silva G.C., Albuquerque-Costa R., Oliveira-Peixoto J.R. et al. Tropical Atlantic marine macroalgae with bioactivity against virulent and antibiotic resistant *Vibrio*. Lat Am J Aquat Res 2013; 41: 1: 124—130.
23. Manikandan S., Ganesapandian S., Singh M. et al. Antimicrobial activity of seaweeds against multidrug resistant strains. Int J Pharmacol 2011; 7: 522—526.
24. Al-Saif S.S.A., Abdel-Raouf N., El-Wazanani H., Aref I.A. Antibacterial substances from marine algae isolated from Jeddah coast of Red sea, Saudi Arabia. Saudi J Biol Sci 2014; 21: 1: 57—64.
25. Choi J.S., Bae H.J., Kim S.J., Choi I.S. In vitro antibacterial and anti-inflammatory properties of seaweed extracts against acne inducing bacteria, *Propionibacterium acnes*. J Environ Biol 2011; 32: 313—318.
26. Беседнова Н.Н., Запорожец Т.С., Макаренкова И.Д. и др. Противовоспалительные эффекты сульфатированных полисахаридов из морских бурых водорослей. Успех соврем биол 2012; 132: 3: 312—320.
27. Boonchum W., Peerapornpisal Y., Kanjanapothi D. et al. Antimicrobial and anti-inflammatory properties of various seaweeds from the Gulf of Thailand. Int J Agricult Biol 2011; 13: 1: 100—104.
28. Sujatha L., Govardhan T.L., Rangaiah G.S. Antibacterial activity of green seaweeds on oral bacteria. Ind J Natur Product Resourc 2012; 3: 3: 328—333.
29. Ha Y.M., Choi J.S., Moon H.E. et al. Inhibitory effects of seaweed extracts on the growth of the vaginal bacterium *Gardnerella vaginalis*. J Environment Biol 2014; 35: 537—542.
30. Запорожец Т.С., Ермакова С.П., Звягинцева Т.Н., Беседнова Н.Н. Противоопухолевое действие сульфатированных полисахаридов из морских бурых водорослей. В кн. Фукоиданы — сульфатированные полисахариды бурых водорослей. Структура, ферментативная трансформация и биологические свойства / Под ред. Беседнова Н.Н., Звягинцева Т.Н. Владивосток: Дальнаука, 2014; 294—310.
31. Vishchuk O.S., Ermakova S.P., Zvyagintseva T.N. The fucoidans from brown algae of Far Eastern seas: antitumor activity and structure-function relationship. Food Chem 2013; 141: 2: 1211—1217.
32. Marudhupandi T., Kumar T.T.A. Antibacterial effect of fucoidan from *Sargassum wightii* against the chosen human bacterial pathogens. Int Curr Pharm J 2013; 2: 10: 156—158.

33. Kantachumpoo A., Chirapart A. Components and antimicrobial activity of polysaccharides extracted from Thai brown seaweeds. *Kasetsart J Nat Sci* 2010; 44: 220—233.
34. Sebaaly C., Kassem S., Grishina E. et al. Anticoagulant and antibacterial activities of polysaccharides of red algae *Corallina* collected from Lebanese coast. *J App Pharm Sci* 2014; 4: 04: 30—37.
35. Nishiguchi T., Jiang Z., Ueno M. et al. Reevaluation of bactericidal, cytotoxic and macrophage-stimulating activities of commercially available *Fucus vesiculosus* fucoidan. *Algae* 2014; 29: 3: 237—247.
36. Shevchenko N., Imbs T., Urvantseva A. et al. Method of processing seaweed. European Patent. 2005. WO2005/014657.
37. Imbs T.I., Skriptsova A.V., Zvyagintseva T.N. Antioxidant activity of fucose-containing sulfated polysaccharide obtained from *Fucus evanescens* using different extraction methods. *J Appl Phycol* 2015; 27: 1: 545—553.
38. Vijayabaskar P., Vaseela N., Thirumaran G. Potential antibacterial and antioxidant properties of a sulfated polysaccharide from the brown marine algae *Sargassum swartzii*. *Chin J Natur Med* 2012; 10: 6: 421—428.
39. Миленин Д.О. Микробная биоплёнка *Helicobacter pylori* и её роль в патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Фарматека* 2010; 20: 20—24.
40. Davey M.E., O'Toole G.A. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64: 4: 847—867.
41. Rendueles O., Kaplan J.B., Ghigo J.M. Antibiofilm polysaccharides. *Environ Microbiol* 2013; 15: 2: 334—346.
42. Cammarota G., Lanaro G., Bibbo S. et al. Culture-guided treatment approach for *Helicobacter pylori* infection: review of the literature. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18: 5205—5211.
43. Loke M.F., Liu S.Y., Ng B.L. Antiadhesive property of microalgal polysaccharide extract on the binding of *Helicobacter pylori* to gastric mucin. *FEMS* 2007; 50: 2: 231—238.
44. Sharon N. Carbohydrates as future antiadhesion drugs for infectious diseases. *Biochem Biophys Acta* 2006; 1760: 4: 527—537.
45. Krachler A.M., Orth K. Functional characterization of the interaction between bacterial adhesion multivalent adhesion molecule 7 (MAM7) protein and its host cell ligands. *J Biol Chem* 2011; 286: 45: 38939—38947.
46. Парахонский А.П. Регуляция адгезии как способ профилактики инфекционного процесса. *Международ. Журн приклад фундаментал. исслед* 2009; 5: 126—127.
47. Aronson M., Medalia O., Schori L. et al. Prevention of colonization of the urinary tract of mice with *Escherichia coli* by blocking of bacterial adherence with methyl- α -D-mannopyranoside. *J Infect Dis* 1979; 139: 3: 329—332.
48. Смолина Т.П., Черных С.В., Горшкова Р.П., Назаренко Е.Л. Снижение адгезии микроорганизмов на клетках уроэпителия с помощью полисахарида, выделенного из морских протеобактерий *Pseudoalteromonas nigrifaciens*. *Журн микробиол* 2006; 3: 58—61.
49. Krylov V.B., Ustyuzhanina N.E., Grachev A.A. et al. Synthesis of large fucoidan fragments, potential inhibitors of microbial adhesion. 4th Baltic Meeting on Microbial Carbohydrates. 2010; September 19—22, FINLAND, Hyttälä, p. 50.
50. Shibata H., Iimuro M., Uchiya N. et al. Cladosiphon fucoidan against *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils. *Helicobacter* 2003; 8: 59—63.
51. Hirno S., Utt M., Ringner M., Wadstrom T. Inhibition of heparin sulphate and other glycosaminoglycans binding to *Helicobacter pylori* by various polysulphated carbohydrates. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1995; 10: 301—306.
52. Masato Nagaoka, Hideyuki Shibata, Itsuko Takagi, Shusuke Hashimoto. Antibacterial agents and process for producing the same. Patent Application Publication (10) Pub. No.: US 2005/0130934 A1(19) United States.
53. Lee K.Y., Jeong M.R., Choi S.M. et al. Synergistic effect of fucoidan with antibiotics against pathogenic bacteria. *Arch Oral Biol* 2013; 58: 5: 482—492.
54. Kim K.H., Eom S.H., Kim H.J. et al. Antifungal and synergistic effects of an ethylacetate extract of the edible brown seaweed *Eisenia bicyclis* against *Candida* species. *Fish Aquat Sci* 2014; 17: 2: 209—214.
55. Ермак И.М., Барабанова А.О., Кукарских Т.А. и др. Природный полисахарид каррагинан как ингибитор токсического действия эндотоксинов грамотрицательных бактерий. *Бюлл экск биол мед* 2006; 141: 2: 191—193.
56. Kuznetsova T.A., Besednova N.N., Somova L.M., Plekhova, N.G. Fucoidan extracted from *Fucus evanescens* prevents endotoxin-induced damage in a mouse model of endotoxemia. *Mar Drugs* 2014; 12: 886—898.
57. Ko E.J., Joo H.G. Fucoidan enhances the survival and sustains the number of splenic dendritic cells in mouse endotoxemia. *Korean J Physiol. Pharmacol* 2011; 15: 89—94.
58. Khotimchenko Y.S., Khotimchenko E.V., Khotimchenko M.Y. et al. Carragenans as a new source of drugs with metal-binding properties. *Mar Drugs* 2010; 8: 4: 1106—1121.
59. Baretto A.R., Cavalcante I.C., Castro M.V. et al. Fucoidin prevents *Clostridium difficile* toxin-A-induced ileal enteritis in mice. *Dig Dis Sci* 2007; 53: 4: 990—996.
60. Никитин А.В., Смолкина Т.В., Йорданова А.И. Противомикробные препараты как иммуномодуляторы биологической реактивности организма. *Антибиотики и химиотер* 2001; 46: 2: 33—36.
61. Qi L., Xu Z., Jiang X et al. Preparation and antibacterial activity of chitosan nanoparticles. *Carb Res* 2004; 339: 2693—2700.

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, e-mail: besednoff_lev@mail.ru

Кузнецова Татьяна Алексеевна — д.м.н. руководитель лаборатории иммунологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П.Сомова

Запорожец Татьяна Станиславовна — д.м.н., ВРИО директора НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П.Сомова

Звягинцева Татьяна Николаевна — д.х.н., профессор, Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН.