

Воздействие полисахаридов из морских водорослей на патогенетические мишени *Helicobacter pylori* — новое направление в терапии и профилактике хеликобактерной инфекции

Н. Н. БЕСЕДНОВА¹, *Т. А. КУЗНЕЦОВА¹, Т. С. ЗАПОРОЖЕЦ¹,
С. П. КРЫЖАНОВСКИЙ², А. К. ГАЖА¹, Е. Ю. ДОБРЯКОВ³, Т. Н. ЗВЯГИНЦЕВА⁴

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

² Дальневосточный Федеральный Университет, Владивосток

³ Медицинское объединение ДВО РАН, Владивосток

⁴ Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б.Елякова ДВО РАН, Владивосток

The Influence of Polysaccharides From Sea Algae on The Pathogenetic Targets of *Helicobacter Pylori* — a New Direction in Therapy and Prevention of Infection

N. N. BESEDNOVA¹, *T. A. KUZNETSOVA¹, T. S. ZAPOROZHETS¹,
S. P. KRYZHANOVSKY², A. K. GAZHA¹, E. YU. DOBRYAKOV³, T. N. ZVYAGINTSEVA⁴

¹ Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok

² Far Eastern Federal University, Vladivostok

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

⁴ G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Vladivostok

Согласно эпидемиологическим данным, инфицированность *Helicobacter pylori* составляет около 60% населения планеты. Применяемое многокомпонентное лечение в 18–20% случаев не позволяет добиться эрадикации *H.pylori*. Кроме того у большинства пролеченных пациентов через 3–5 лет наступает реинфекция *H.pylori*. Альтернативой антибиотикам при лечении этой инфекции являются продукты из морских водорослей, в частности экстракты и полисахариды, обладающие антиадгезивными, антитоксическими, иммуномодулирующими, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Кроме того, полисахариды водорослей оказывают прямое бактерицидное действие и могут разрушать биопленки, образованные *H.pylori*. Представленные в обзоре литературы современные материалы свидетельствуют о перспективности разработок, связанных с использованием экстрактов и полисахаридов из морских водорослей в качестве основы лекарственных препаратов, БАД к пище и продуктов функционального питания для профилактики и лечения хеликобактерной инфекции.

Ключевые слова: морские водоросли, полисахариды, инфекция *Helicobacter pylori*, патогенетические мишени, гастроэнтерология.

According to epidemiological data, 60% of the world's population suffers from *Helicobacter pylori* infection. The multicomponent treatment used in 18–20% of cases does not allow eradication of *H.pylori*. In addition, reinfection with *H.pylori* occurs in the majority of treated patients in 3–5 years. An alternative to antibiotics in the treatment of this infection are seaweed products, in particular extracts and polysaccharides with anti-adhesive, anti-toxic, immunomodulatory, antioxidant, and anti-inflammatory properties. Furthermore, algae polysaccharides have direct bactericidal effect and can destroy biofilms formed by *H.pylori*. The modern materials presented in the literature review indicate the prospects of developments related to the use of extracts and polysaccharides from seaweed as the basis for drugs, dietary supplements and functional food products for the prevention and treatment of *H.pylori* infection.

Keywords: seaweed, polysaccharides, *Helicobacter pylori* infection, pathogenetic targets, gastroenterology.

Введение

Открытие бактерии *Helicobacter pylori* явилось значительным событием в медицине. История его связана с изучением этиологии и патогенеза хронического гастрита и язвенной болезни.

Гипотеза об инфекционной природе этих болезней возникла ещё в конце XIX — начале XX веков, когда в литературе появились сообщения об обнаружении у человека (в 1906 г.) и собак (в 1874 г.) этих спиралевидных бактерий. Однако только через 100 лет была доказана их этиологическая роль. Австралийские исследователи В. J. Marshall и Л. R. Warren в 1984 г. сообщили об открытии и успешном культивировании новой бактерии, выделенной из биоптатов слизи-

© Коллектив авторов, 2020

*Адрес для корреспонденции: 690087, Владивосток, Сельская, 1. НИИ эпидемиологии микробиологии. E-mail: takuznets@mail.ru

стой оболочки желудка пациентов с язвенной болезнью и хроническим гастритом [1]. Этим возбудителем поражено в настоящее время около 60% населения планеты [2].

Основным природным резервуаром его является человек. *H. pylori* уникален тем, что возбудитель может сохраняться в течение десятилетий в агрессивной среде желудка, где он повреждает слизистую этого органа и изменяет его физиологию [3]. Колонизация *H. pylori* слизистой оболочки желудка сопровождается воспалением, у части инфицированных лиц (от 1 до 5%) возникают манифестные формы *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. К ним относятся хронический гастрит (20%), язвенная болезнь (10–20%) и аденокарцинома дистального отдела желудка или MALT-лимфома (1–2%). Это делает *H. pylori* сильным фактором риска развития злокачественных новообразований и канцерогеном I класса [4]. Реже *H. pylori* бывает одной из причин возникновения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, железодефицитной анемии, крапивницы, рефлюкс-эзофагита, атеросклероза, атопического дерматита, розacea, псориаза, гнездной алопеции, системной склеродермии и пр. [5, 6]. Применяемое многокомпонентное лечение в 18–20% случаев не позволяет добиться эрадикации *H. pylori*. Большинство неудач в эрадикационной терапии связано с формированием устойчивости *H. pylori* к антибиотикам и способностью образовывать биоплёнку [7], а также с высокой бактериальной нагрузкой и нарушением иммунной защиты слизистой желудка. Кроме того, применение существующих и используемых для эрадикации возбудителя препаратов не предотвращает риск повторного заражения. Немаловажную роль играет достаточно высокая стоимость этого лечения. Поэтому эрадикация *H. pylori* представляет собой серьёзную проблему, стоящую перед медицинской наукой [2].

В связи со снижением эффективности существующих методов лечения хеликобактерной инфекции в литературе достаточно часто обсуждается вопрос об эрадикации *H. pylori* и снижении интенсивности вызванного этим возбудителем воспалительного процесса с помощью сульфатированных полисахаридов (СПС) из разных видов морских водорослей. Это связано с тем, что СПС проявляют антиадгезивное действие по отношению к бактериям и вирусам и снижают интенсивность воспалительного процесса, подавляя образование провоспалительных цитокинов и хемокинов [8, 9]. Сегодня при создании антимикробных препаратов наиболее перспективным и привлекательным является, в первую очередь, антиадгезивный эффект изучаемых веществ, в связи с чем использование водорослевых полисахаридов для блокирования адгезии *H. pylori* к клеткам хо-

зяина может предотвратить инфекцию. Полисахариды специфически предотвращают прикрепление бактерий к тканям хозяина или отделяют их от слизистой на ранней стадии инфекции. В этом случае частота мутаций, приводящих к развитию бактериальной резистентности, низка по сравнению с применением антибиотиков [10].

Немаловажным является то обстоятельство, что водорослевые СПС могут воздействовать и на другие патогенетические мишени возбудителя, поскольку эти соединения, кроме антиадгезивной и противовоспалительной, обладают антитоксической, антиоксидантной, иммуномодулирующей, антимикробной и антикоагулянтной активностями [9, 11].

Настоящая работа включает в себя обзор современных представлений о возможности использования СПС морских водорослей в качестве основы лекарственных препаратов, БАД к пище и продуктов функционального питания для профилактики и лечения хеликобактерной инфекции.

Патогенетические мишени для воздействия терапевтических агентов при хеликобактерной инфекции

H. pylori имеет достаточно широкий набор факторов патогенности, позволяющих бактерии выживать в кислой среде желудочного содержимого, вызывать хроническое воспаление и колонизировать слизистую оболочку желудка [12]. Они же являются и мишенями для изучения эффективности разрабатываемых новых лекарственных препаратов. Важнейшими факторами патогенности *H. pylori* являются подвижность [13], образование биоплёнок, адгезивные свойства, уреазы, цитотоксичность. Эти факторы присутствуют практически во всех изолятах возбудителя [14].

Важным фактором патогенности *H. pylori* является способность продуцировать фермент уреазу — маркер колонизации слизистой желудка возбудителя [15], обеспечивающую длительную персистенцию возбудителя в желудке человека и усиливающую воспалительные реакции путём активации моноцитов, нейтрофилов, секреции цитокинов, образования свободных радикалов и окиси азота [16]. Уреаза — цитоплазматический фермент, имеющий аффинитет к муцину желудка — метаболизирует мочевины в аммиак и углекислый газ, нейтрализуя кислоту желудочного сока. Кроме того, она способствует адгезии возбудителя путём взаимодействия с рецепторами CD74 эпителиальных клеток желудка [17].

H. pylori образует каталазу, муциназу, оксидазу, гемолизин, щелочную фосфатазу, белок-ингибитор соляной кислоты, глутамилтрансферазу и целый ряд других ферментов, играющих роль в пато-

генезе хеликобактерной инфекции [13]. Каталаза и супероксиддисмутаза позволяют возбудителю подавлять иммунный ответ организма хозяина.

Адгезины *H.pylori* являются важнейшими факторами патогенности и патогенетическими мишенями возбудителя. Благодаря выработке факторов адгезии бактерии через слой слизи проникают к эпителиальным клеткам желудка, прикрепляются и заселяют их. Адгезины затрудняют фагоцитоз возбудителя полиморфноядерными лейкоцитами [18].

Наиболее изученными адгезинами *H.pylori* являются BabA и SabA — белки наружной мембраны, связывающиеся с системой антигенов Levis на эпителиальных клетках желудка. Эти адгезины распознают специфические углеводные фрагменты желудочного эпителия, что способствует развитию инфекционного и воспалительного процессов в желудочно-кишечном тракте [19].

Высокосульфатированный и богатый сиаловой кислотой муцин желудка обладает способностью блокировать *H.pylori*, предохраняя слизистую желудка от прилипания бактерий [20, 21]. Взаимодействие возбудителя с муцином и клетками происходит посредством углеводно-белковых взаимодействий через лектин-подобные молекулы и распознавание специфической углеводной структуры [4].

К настоящему времени расшифрован геном *H.pylori* и установлено, что штаммы этого возбудителя могут отличаться специфическими участками ДНК. В геноме *H.pylori* в составе так называемых «островков патогенности» присутствуют гены цитотоксичности (CagA, VacA, IceA, BabA) [22]. Цитотоксин-ассоциированный ген A (*CagA*), маркер «островка патогенности» *H.pylori*, участвует в образовании язв, развитии атрофии, разрушении межклеточного матрикса и базальной мембраны, опухоловой инвазии и метастазировании, стимуляции выработки IL-8, способствует усилению антрального гастрита. Наличие гена *CagA* ассоциировано с высоким уровнем воспаления. Обычно *H.pylori* прикрепляется к эпителиальным клеткам слизистой оболочки желудка через белок наружной мембраны и вводит *CagA* в клетки хозяина через секреторную систему IV типа, что приводит к изменениям в передаче сигналов цитокинов и контроле клеточного цикла [21]. При изменении условий внешней среды в неблагоприятную сторону возбудитель проникает в эпителиальные клетки и размножается в двухслойных мембранных везикулах. Как только внешняя среда становится благоприятной, оставшиеся жизнеспособные бактерии выходят во внешнюю среду для повторной колонизации эпителия [21]. Этот процесс позволяет возбудителю избегать действия иммунных факторов макроорганизма.

Важным фактором патогенности *H.pylori* является также VacA — вакуолизирующий токсин,

присутствующий примерно в половине штаммов возбудителя. *In vivo* он вызывает образование эрозий и язв. По-видимому, вакуоли защищают *H.pylori* от бактерицидного действия лизосом, что способствует персистенции бактерий [23]. VacA нарушает транспорт белков, увеличивает проницаемость мембран, повреждает цитоскелет, а также ингибирует опсонизацию бактерий и стимулирует диффузию уреазы через эпителий [15, 22, 24]. VacA оказывает мощное провоспалительное действие в слизистой оболочке желудка, сопровождающееся экспрессией хемокинов, в частности, IL-8 и RANTES, а также проявляет проапоптотическое и некротизирующее действие [25].

Доказано, что *H.pylori* может образовывать биоплёнку на поверхности слизистой желудка, что также способствует колонизации эпителия и выживанию микроорганизма в неблагоприятных условиях [15, 26]. Как правило, плёнку формируют уреазоположительные штаммы возбудителя [27].

Воздействие СПС морских водорослей на патогенетические мишени *H.pylori*

Пусковым фактором инфекционного процесса, вызванного хеликобактером, является адгезия возбудителя к мукоидным клеткам желудочного эпителия. Адгезины *H.pylori* связаны с мембраной, что даёт возможность более тесного контакта возбудителя с клетками хозяина [28]. Кроме того, адгезия позволяет возбудителю избегать механического удаления и создания условий для инвазии, персистенции и репликации.

В основе поиска антиадгезивных препаратов лежит создание эффективных препятствий с разнообразными механизмами действия для установления взаимодействий между лигандами и рецепторами. 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 разрабатывать профилактические меры, направленные на подавление ранних этапов инфекционного процесса [10]. 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.

Антиадгезивные свойства характерны практически для всех полисахаридов как из наземных, так и из морских объектов, в том числе и для СПС морских водорослей. Эти соединения, а также синтетические фрагменты их молекул ингибируют контакт патогенов различных таксономических групп с эукариотическими клетками. Это об-

стоятельство явилось обоснованием использования полисахаридов морских водорослей для исследования возможности профилактики и лечения хеликобактерной инфекции.

Так, применение СПС фукоидана из водоросли *Cladosiphon okamuranus*, растворённого в питьевой воде, за 3 сут до интрагастрального заражения монгольских песчанок *H.pylori* ATCC43504 привело к исчезновению симптомов гастрита — отёка и геморрагий в пилорической части желудка у 6 из 10 животных [29].

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

Различные водоросли могут оказывать разное по интенсивности ингибирующее действие на адгезию возбудителя. Так, Н. Shibata и соавт. [29] установили, что ингибирующее действие в большей степени выражено в случае использования фукоидана из водоросли *C.okamuranus*, чем фукоидана из фукусовых водорослей. При этом предварительная инкубация бактериальной суспензии с фукоиданами усилила ингибирующую способность этих соединений и снизила значение IC_{50} для фукоидана из *C.okamuranus* примерно до 1 мг/мл. В случае обработки полисахаридами клеток желудка ингибирования связывания не было, т. е. ингибирующий эффект фукоидана по отношению к *H.pylori* связан с покрытием этим соединением поверхности бактерий.

Эффективность ингибирования адгезии *H.pylori* полисахаридами зависит при всех прочих условиях и от гидрофобности поверхности возбудителя [30]. Так, например, наиболее гидрофобный микроорганизм рода *Helicobacter* spp. *H.bilis* не ингибировался никакими другими полисахаридами, кроме фукоидана.

В отношении прямого бактерицидного и бактериостатического действия СПС по отношению к *H.pylori* единого мнения пока нет. Одни исследователи наблюдали эти эффекты, другие получили противоположные результаты. По-видимому, причиной этого были различия в методах экстракции, экстрагентах, видах водорослей и пр.

Отсутствие прямого антибактериального действия различных препаратов фукоидана при добавлении их в питательные среды отметили Е. G. Chua и соавт. [31]. В экспериментах авторы использовали сульфатированные 1→3;1→4- α -L-фукуаны — *Fucus A*, *Fucus B* (*Fucus vesiculosus*) и галактофукуаны из *Undaria* (*Undaria pinnatifida*). Фукоиданы не препятствовали росту *H.pylori* в питательной среде. Бактериостатическая или бактерицидная активность не наблюдалась ни для одного из препаратов фукоиданов по отношению к *H.pylori*. Обращает на

себя внимание тот факт, что *Fucus A* и *Fucus B* обладали способностью удалять уже адгезированные к клеткам бактерии [31]. Для выявления этого феномена авторы инокулировали монослой эпителиальных клеток карциномы желудка (AGS) *H.pylori*, отмывали трижды от неприлипших бактерий, лизировали клетки, после чего высевали лизат и подсчитывали число КОЕ в опытных образцах по сравнению с контрольными, чтобы определить, удаляют ли фукоиданы адгезированные бактерии. Результаты экспериментов позволили установить, что все фукоиданы в значительной степени удаляли прилипшие бактерии с поверхности клеток. Это обстоятельство свидетельствовало о том, что полисахариды связываются либо с поверхностью клеток, либо с *H.pylori* более сильной связью, вытесняя микроорганизмы с поверхности клеток. По мнению авторов, этот процесс является специфическим для фукоидана, а не обусловлен неспецифическим коллоидным эффектом. *Fucus A*, в основном, содержал фукозу (59,4%), сульфат (25,3%) и небольшое количество галактозы и полифенолов (3,3 и 3–4%, соответственно). *Fucus B* содержал значительно меньше фукозы (31%) и примерно в 8 раз больше полифенольных антиоксидантных компонентов, чем *Fucus A*. Фукоидан из *Undaria* состоял из фукозы, галактозы и сульфата (42,4, 22,5 и 26,3%, соответственно), а также имел в своём составе небольшое количество полифенолов (2,5%). Все фукоиданы значительно снижали число адгезированных к клеткам бактерий, связь с клетками была обусловлена более высокой аффинностью полисахаридов, что позволяет им вытеснять *H.pylori* с поверхности клетки. Эти результаты были получены авторами впервые [31]. Как мы указывали выше, ранее считалось, что ингибирующее действие полисахарида наблюдается при предварительной обработке бактерий полисахаридом перед инокуляцией [29].

Фракция фукоидана *Fucus B* была наиболее токсичной для клеток карциномы AGS, но нетоксичной для нормальных клеток. Следовательно, если фукоидан, особенно *Fucus B*, способен проникать через защитный слизистый слой желудка и связывать *H.pylori* при низких значениях pH, он может применяться в клинической практике для лечения *H.pylori*-ассоциированного заболевания — рака желудка, а также предотвращать развитие этого тяжёлого осложнения хеликобактерной инфекции [31].

На эффективность фукоидана действует, по-видимому, и pH желудочного сока. Доказательством этого является, например, тот факт, что фукоидан из бурой водоросли *C.okamuranus* ингибировал прикрепление *H.pylori* к мушину желудка свиней при pH 2,0 и 4,0, тогда как два другие полисахарида (фукоидан из фукуса и декстрансульфат), использованные в этих экспериментах, по-

давливали прикрепление только при pH 2,0. Этот факт согласуется с тем, что гетерополисахарид из *C.okamuranus* более эффективен, чем фукан из *F.vesiculosus*. Несульфатированные полисахариды (декстран и маннан) не обладали способностью подавлять адгезию возбудителя к муцину [29].

Так как поверхность бактериальной клетки покрывается фукоиданом, возбудитель теряет способность к адгезии на слизистой, и симптомы гастрита при этом затихают. Методом иммуноблота показано, что слой белка на поверхности микроорганизма соединён с фукоиданом. Препараты с антиадгезивной активностью, в частности, фукоиданы, для получения максимального эффекта при хеликобактерной инфекции следует вводить перорально [32].

Некоторые представители других видов рода *Helicobacter* — *H.bilis*, *H.hepaticus* и *H.pullorum* — связывают с хроническим и пролиферативным воспалением кишечника, гепатитом. В эксперименте у мышей они могут вызывать рак печени. N. Lutaу и соавт. [30] исследовали возможность предотвращения адгезии этих микроорганизмов к клеточной линии мышиных макрофагов J774A.1 полисульфатированными полисахаридами (фукоиданом, гепарином и гепарансульфатом). Анализ результатов конкурентного связывания показал, что наиболее эффективным ингибитором этих бактерий был фукоидан, который снижал адгезию трёх энтерогепатотоксических видов *Helicobacter* в большей степени, чем гепарин (60–90% ингибирования против 30–70%, соответственно). Установлена прямая коррелятивная зависимость между гидрофобностью поверхности бактерий и степенью их адгезивности. Из всех протестированных видов *Helicobacter* spp. наиболее эффективное ингибирование гепарином было определено для *H.pullorum*, наиболее гидрофильного микроорганизма. Частично или полностью десульфатированные производные гепарина теряли способность ингибировать адгезию энтерогепатических видов *Helicobacter* spp., что указывает на большое значение сульфатных групп гепарина.

Обсуждая вопрос об антиадгезивных свойствах полисахаридов водорослей, нельзя не остановиться на исследованиях M. F. Loke и соавт. [33], проведённых *in vitro* и *in vivo* с использованием СПС из коммерчески доступных диетических (но не морских, а пресноводных) микроводорослей *Chlorella* и *Spirulina*. В экспериментах был использован коммерческий (Sigma) муцин желудка свиней и *H.pylori*, адаптированный к организму мышей, который служит основным рецептором возбудителя в желудке человека. При 4-недельном до заражения кормлении мышей Balb/c полисахаридом одной из водорослей снижалась бактериальная нагрузка (на 94 и 87%, соответст-

венно), уменьшалась продукция уреазы. Средняя бактериальная нагрузка в желудке снижалась более чем на 50% и в том случае, когда животные получали полисахарид за 2 ч до заражения животных *H.pylori*. Полисахариды предотвращали связывание возбудителя с муцином также и за счёт агглютинации микроорганизмов этими соединениями.

Большую роль в связывании *H.pylori* с муцином и колонизации слизистой играют поверхностные белковые антигены возбудителя AhpC и UreA. Поскольку было доказано, что полисахариды способны связываться с этими белками, авторы считают, что полисахариды конкурируют за сайты связывания муцина, присутствующие на *H.pylori*, что приводит к предотвращению связывания возбудителя с муцином.

Синтезированы протяжённые фрагменты молекул фукоиданов, которые являются потенциальными ингибиторами адгезии микроорганизмов. Первая серия состояла из ди-, тетра-, гекса-, окта-, додека- и гексадекасахаридов, построенных из (1→3) связанных остатков α -L-фукопиранозы, которые соответствовали структуре полисахаридов, выделенных из водоросли *Chorda filum* [34]. Вторая серия компонентов представляла собой ди-, тетра- и гексасахариды, построенные из (1→3) и (1→4)- связанных остатков α -L-фукопиранозы, подобные фрагментам фукоиданов из бурых водорослей *Fucus evanescens*, *Fucus distichus* и др. Эти исследования открывают перспективы разработки новых лекарственных средств на основе синтетических аналогов фрагментов природных полисахаридов для профилактики и терапии инфекционных процессов, в том числе, хеликобактерной инфекции.

В литературе, в основном, представлены результаты исследований эффективности СПС, проведённых в экспериментальных условиях *in vitro* и *in vivo*. Число клинических материалов с участием пациентов с хеликобактерной инфекцией невелико. Так, H. I. Back и соавт. [35] в результате 4-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у пациентов с хеликобактерной инфекцией, получавших фукоидан, пришли к выводу, что этот полисахарид можно использовать в составе функциональных продуктов для борьбы с инфекцией.

Группой авторов [36–38] исследована эффективность комбинированного препарата FEMY-R7, состоящего из двух ингредиентов: фукоидана, полученного из морской бурой водоросли *Laminaria japonica*, и спиртового (60% этанол) экстракта семян примулы вечерней. Препарат содержал 7–15% фукозы и 0,1–0,4% пента-О-галлоил- β -D-глюкозы. Фукоидан, как было показано выше, обладает антиадгезивной, противовоспалительной, иммуномодулирующей, антикоагулянтной и

противоопухолевой активностями. Галлотаннины вечерней примулы способны оказывать на *H.pylori* бактериостатическое действие и блокировать адгезию и колонизацию возбудителя в стенке желудка [39].

Исследования были проведены как на экспериментальных животных (мыши), так и с участием пациентов с документированной (по тесту на уреазу и гастроскопии) хеликобактерной инфекцией [36]. Мышей инфицировали внутрижелудочно троекратно с 2-дневным интервалом (5×10^9 КОЕ/мышь). Одновременно перорально дважды в день в течение 7 дней животные получали комбинированный препарат FEMY-R7. Исследование эффективности препарата у пациентов с хеликобактерной инфекцией было плацебо-контролируемым двойным слепым. Пациенты основной группы получали дважды в день по одной капсуле FEMY-R7, содержащей 75 мг экстракта семян вечерней примулы и 75 мг фукоидана, в течение 8 недель. Капсулы с плацебо содержали 150 мг микрокристаллической целлюлозы. В результате использование препарата позволило полностью удалить возбудитель из стенки желудка мышей. Показатель уреазы у пациентов, получавших FEMY-R7, через 4 и 8 нед. снижался в зависимости от дозы на 31,8–42% по сравнению с группой плацебо.

Уровень пепсиногенов I и II — предшественников пепсина — в сыворотке крови является надёжным диагностическим индикатором морфологического и функционального состояния слизистой оболочки желудка при инфицировании организма *H.pylori* [40, 41]. Лечение пациентов новым препаратом FEMY-R7 значительно снизило уровень пепсиногена I в сыворотке крови. Снижался также и уровень пепсиногена II — маркера воспалительного ответа на инфекцию *H.pylori* [41, 42], что обусловило снижение величины показателя отношения пепсиноген I/II. Это свидетельствовало о том, что FEMY-R7 уменьшал интенсивность воспаления за счёт удаления *H.pylori* из слизистой оболочки желудка.

Работая с этим же препаратом, J. Cai и соавт. [38] установили, что лечение пациентов не сопровождалось никакими побочными эффектами со стороны внутренних органов и крови. Эффективность комбинированного препарата была сопоставима с эффективностью пантопразола в дозе 60 мг/кг в день (коммерческий препарат, ингибитор протонной помпы, использован как положительный контроль). При этом FEMY-R7 обладал антибактериальной активностью *in vivo* по отношению к *H.pylori* и предотвращал адгезию и инвазию возбудителя в слизистую оболочку желудка, но в отличие от пантопразола не оказывал значительного влияния на pH желудка, свободную HCl и общую кислотность [38].

Ингибирование адгезии *H.pylori* к муцину желудка является ведущим, но не единственным механизмом действия СПС водорослей на инфекционный процесс, обусловленный этим возбудителем.

Биоплёнки, образуемые *H.pylori*, — ещё одна мишень, на которую могут воздействовать СПС и экстракты водорослей [15, 26]. Терапевтическое воздействие на биоплёнки может быть направлено на механизмы первоначальной адгезии бактерий к поверхности (этот процесс описан выше), блокирование синтеза или разрушение полимерного матрикса, нарушение межклеточного обмена информацией. Также оно может сочетаться с действием бактерицидных агентов (например, с антибиотиками).

Кроме того, фукоидан может оказывать сильное противовоспалительное действие [43], что также играет значительную роль в борьбе с хеликобактерной инфекцией.

Воспаление слизистой оболочки желудка — неизбежный результат взаимодействия *H.pylori* с клетками эпителия желудка. Сульфатированные полисахариды водорослей способны оказывать противовоспалительный эффект на ЖКТ при язвенной болезни, колитах и пр., снижая интенсивность воспалительного ответа путём подавления синтеза ряда медиаторов воспаления, продуцируемых эпителиальными клетками кишечника, избыток которых наблюдается при хеликобактерной инфекции [44]. Противовоспалительное действие отмечено практически для всех водорослей, их экстрактов и большинства полученных из них биологически активных веществ [43, 45]. Плейотропное противовоспалительное действие СПС включает ингибирование селектинов [46], комплемента [47], а также ферментов, участвующих в разрушении тканей при воспалении, таких как гепараназы, эластазы и металлопротеиназы [48]. Противовоспалительные эффекты СПС обусловлены ингибированием ключевых сигнальных путей активации универсального ядерного фактора транскрипции NF- κ B [49, 50].

В составе экстрактов бурых водорослей обнаружены ингибиторы COX-2, iNOS, PGE2, IL-6, TNF α , IL-1 β [51]. Свойством ингибировать высокий уровень COX-2 и NO обладают и СПС из этих гидробионтов [52]. Ингибирующий эффект сопровождается дозозависимым снижением экспрессии генов iNOS и COX-2. На культуре клеток эпителия кишечника мышей CMT-93 показано, например, что фукоиданы из водорослей *S.okamuraanus* и *Kjelmaria crassifolia* ингибировали повышенную продукцию IL-6 [53]. У мышей Balb/c с экспериментальным колитом, получавших фукоидан, снижался уровень IL-6, TGF β и миелопероксидазы, что не наблюдалось у контрольных животных.

H. pylori активизирует систему комплемента, вызывая комплементзависимое воспаление [54]. В связи с этим фукоиданы, оказывающие ингибирующее действие на альтернативный и классический пути активации комплемента, могут применяться, в том числе, и для снижения интенсивности воспалительного процесса в стенке желудка при хеликобактерной инфекции.

Таким образом, поскольку вклад воспалительного процесса в патогенез хеликобактерной инфекции достаточно велик, СПС, обладающие сильным противовоспалительным действием, могут в дальнейшем найти применение в терапии этой инфекции.

Для развития инфекционного процесса не всегда достаточно способности возбудителя только к адгезии и инвазии в организме хозяина. В подавляющем большинстве случаев микроорганизмы используют такой фактор патогенности, как токсины. *H. pylori* способен воздействовать на организм сильными токсическими субстанциями. В литературе нам не встретились материалы об антитоксических свойствах СПС при хеликобактерной инфекции. Однако, по-видимому, данное свойство этих соединений может играть определённую роль в защите от возбудителя, поскольку установлено, что, например, фукоиданы из бурых водорослей разных видов обладают высоким антиоксическим потенциалом [55].

Известно, что *H. pylori* индуцирует локальный окислительный стресс [56]. Процесс активации перекисного окисления липидов в покровно-эпителиальном пласте приводит к освобождению широкого спектра свободнорадикальных генотоксических и канцерогенных соединений, к числу которых относятся супероксидный анион (O_2^-), окись азота (NO), гидроксильные радикалы, пероксинитрит, ионы нитрозония и нитрит-предшественник канцерогенных N-нитрозосоединений. Свободный радикал окиси азота может оказывать прямое повреждающее действие на структуру ДНК эпителиоцитов [57]. Следовательно, окислительный стресс, провоцируемый хеликобактером уже на ранних этапах хронического гастрита, создает серьёзную опасность генетических мутаций и инициации канцерогенеза.

Экстракты и СПС водорослей являются сильными антиоксидантами [58], способны предупреждать развитие окислительного стресса в живых организмах [59], в связи с чем могут в дальнейшем служить основой для создания лекарственных препаратов с антиоксидантной направленностью.

Выше были показаны негативные эффекты, которые оказывает *H. pylori* на врождённый и адаптивный иммунитет. Подавление иммунной системы этим возбудителем рассматривается в настоящее время в качестве одного из факторов патогенности этого микроорганизма [18]. При хелико-

бактерной инфекции формируется вторичный иммунодефицит. Следовательно, использование иммуномодуляторов, какими являются СПС водорослей, при инфицировании *H. pylori* вполне уместно [45, 60, 61]. При этом имеет место стимуляция не только местной защиты, но и системное воздействие на иммунную систему, поскольку растворимая часть полисахаридов всасывается в кровь [9].

Полисахариды из водорослей (альгинаты, фукоиданы, каррагинаны) изучаются в настоящее время и в качестве средств доставки лекарственных препаратов или пробиотиков для лечения хеликобактерной инфекции [62–65].

Так, разработан способ доставки пробиотического штамма *Lactobacillus fermentum*, инкапсулированного в каррагинан — СПС из красной морской водоросли [63]. Сконструированы устойчивые в желудке альгинатные микрокапсулы [64], а также шарики из альгината [66] с замедленным высвобождением метронидазола, являющиеся перспективными фармацевтическими формами системы доставки лекарств с контролируемым и длительным высвобождением лекарственного средства в место нахождения возбудителя. Другие авторы разработали хитозан-альгинатный полиэлектролитный комплекс для доставки в желудок наночастиц амоксициллина, который показал хорошую мукопенетрацию и локализацию в течение 6 ч [65].

Достаточно давно выпускается и применяется в различных диетах ламиналь — продукт из бурых водорослей, ускоряющий процессы регенерации слизистой оболочки желудка в случаях гастрита, ассоциированного с *H. pylori* [67].

Сульфатированные полисахариды водорослей как перспективные адъюванты вакцин против *H. pylori*

В связи с тем, что до настоящего времени нет альтернативных средств, способных полностью освободить организм от *H. pylori*, достаточно активно проводятся разработки поливалентной вакцины против этого возбудителя [68, 69]. Адъювантами к такой вакцине могут быть СПС водорослей, поскольку в эксперименте и клинике доказана их эффективность [70].

Кроме того, СПС могут служить адъювантами для сопровождения традиционной лекарственной терапии, ослабляя её побочные эффекты, снижая обсеменённость слизистой возбудителем, оказывая противовоспалительное и иммуномодулирующее действие [19].

Заключение

Преодоление резистентности патогенных микроорганизмов к лекарственным препаратам яв-

ляется чрезвычайно важной проблемой для здравоохранения. По оценкам [71, 72], к 2050 г. устойчивые к лекарствам бактерии станут причиной примерно 10 млн смертей ежегодно во всем мире, т. е. больше, чем злокачественные новообразования. В настоящее время из-за этой же причины в 15–20% случаев не удаётся добиться эрадикации *H. pylori*. Следует иметь в виду и тот факт, что у большинства удачно пролеченных пациентов спустя 3–5 лет наступает реинфекция *H. pylori*. Последствия длительного инфицирования организма этим возбудителем влечёт за собой много неблагоприятных последствий.

В борьбе с устойчивым возбудителем продукты из морских водорослей являются, как было изложено выше, хорошей альтернативой ортодоксальным антибиотикам. Представленные материалы свидетельствуют о перспективности разработок, связанных с использованием полисахаридов из морских водорослей при хеликобактерной инфекции, поскольку эти соединения характеризуются мультимодальностью действия и обладают антиадгезивными, антиоксидантными, иммуномодулирующими, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Полисахариды водорослей оказывают также прямое бактерицидное действие и могут разрушать биоплёнки, образованные *H. pylori*. В литературе в настоящее время представлены преимущественно результаты экспериментальных исследований, касающиеся эффективности полисахари-

дов, полученных из водорослей, при инфекции, вызванной *H. pylori*. Сравнительное исследование СПС различной структуры показало, что все исследованные фукоиданы ингибируют развитие инфекции, вызванной *H. pylori*, но наиболее эффективными являются сульфатированные галактофуканы. Тем не менее до сих пор нет фармацевтических препаратов на основе фукоиданов в связи с трудностью получения образцов со стандартной структурой. За рубежом активно и официально продают и используют экстракты водорослей и полисахариды, выделенные из них, с рекомендациями применять их при хеликобактерной инфекции. Большинство авторов рекомендуют применять полисахариды из водорослей в составе продуктов функционального питания для больных, инфицированных *H. pylori*. Проводятся активные исследования, касающиеся применения морских полисахаридов в качестве средств доставки лекарственных препаратов к месту нахождения возбудителя.

Преимуществами водорослевых полисахаридов являются доступность сырья, меньшая сложность технологических процессов выделения и очистки, выраженная фармакологическая активность и, как правило, низкая токсичность или отсутствие таковой. Сульфатированные полисахариды водорослей можно отнести к поколению препаратов с ассоциированной активностью, перспективных для включения в схемы эрадикационной терапии хеликобактерной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

- Marshall B.J., Warren L.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1 (8390): 1311–1315.
- Kao C.Y., Chen J.W., Huang Y.T., Sheu S.M., Sheu B.S., Wu J.J. Genome sequence and annotation of *Helicobacter pylori* strain Hp238, isolated from a Taiwanese patient with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Genome Announc* 2015; 3 (1): e00006–15.
- Wang F., Meng W., Wang B., Qiao L. *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Lett* 2014; 345 (2): 196–202.
- Menichicchi B., Hensel A., Goycoolea F.M. Polysaccharides as bacterial antiadhesive agents and «smart» constituents for improved drug delivery systems against *Helicobacter pylori* infection. *Curr Pharm Des* 2015; 21 (33): 4888–4906.
- Ярмолик Е.С. Роль хеликобактерной инфекции в развитии хронических кожных заболеваний. Журн Гродненского гос мед университета. — 2012. — № 4. — С. 18–22. / Yarmolik E.S. Rol' khelikobakternoj infektsii v razvitiy khronicheskikh kozhnykh zabolevaniy. Zhurn Grodnenskogo gos med universiteta 2012; 4: 18–22. [in Russian]
- Ахмедов В.А., Гаус О.В. Внежелудочные проявления, ассоциированные с инфекцией *Helicobacter pylori*. *Клин мед.* — 2017. — № 95 (1). — С. 15–22. / Akhmedov V.A., Gaus O.V. Vnezheludochnye proyavleniya, assotsirovannye s infektsiej *Helicobacter pylori*. *Klin med* 2017; 95 (1): 15–22. [in Russian]
- Cammarota G., Sanguinetti M., Gallo A., Posteraro B. Review article: biofilm formation by *Helicobacter pylori* as a target for eradication of resistant infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36 (3): 222–230.
- Shibata H., Imuro M., Uchiya N., Kawamori T., Nagaoka M., Ueyama S. et al. Preventive effects of Cladosiphon fucoidan against *H. pylori* infection in Mongolian gerbils. *Helicobacter* 2003; 8 (1): 59–65.
- Fitton J.H., Stringer D.N., Park A.Y., Karpiniec S.S. Therapies from fucoidan: new developments. *Mar Drugs* 2019; 17 (10): 571.
- Ofec I., Hasty D.L., Sharon N. Anti-adhesion therapy of bacterial diseases: prospects and problems. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 38 (3): 181–191.
- Menshova R.V., Shevchenko N.M., Imbs T.I., Zvyagintseva T.N., Maluarenko O.S., Zaporoshets T.S. et al. Fucoidans from brown alga *Fucus evanescens*: structure and biological activity. *Front Mar Sci* 2016; 3: 129.
- Delahay R.M., Rugge M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2012; 17: 9–15.
- Поздеев О.К., Поздеева А.О., Валева Ю.В., Гуляев П.Е. Механизмы взаимодействия *H. pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. Факторы патогенности, способствующие успешной колонизации. Инфекция и иммунитет. — 2018. — № 8 (3). — С. 273–283. / Pozdeev O.K., Pozdeeva A.O., Valeeva Yu.V., Gulyaev P.E. Mekhanizmy vzaimodeystviya *H. pylori* s epiteliem slizистой obolochki zheludka. Faktory patogennosti, sposobstvuyushchie uspekhnoy kolonizatsii. Infektsiya i immunitet 2018; 8 (3): 273–283. [in Russian]
- Clyne M., Dolan B., Reeves E.P. Bacterial factors that mediate colonization of the stomach and virulence of *Helicobacter pylori*. *FEMS Microbiol Lett* 2007; 268: 135–143.
- Исаева Г. Ш., Валиева Р.И. Биологические свойства и вирулентность *Helicobacter pylori*. *Клин микробиол антимикроб химиотер.* — 2018. Т 20. — № 1. — С. 14–23. / Isaeva G. Sh., Valieva R.I. Biologicheskie svoystva i virulentnost' *Helicobacter pylori*. *Klin Mikrobiol Antimikrob Khimioter* 2018; 20 (1): 14–23. [in Russian]
- Koch K.S., Leffert H.L. Hypothesis: Targeted Ikk β deletion upregulates MIF signaling responsiveness and MHC class II expression in mouse hepatocytes. *Hepat Med* 2010; 2010 (2): 39–47.
- Mascellino M.T., Margani M., Oliva A. *Helicobacter pylori*: determinant and markers of virulence. *Dis Markers* 2009; 27 (3): 137–156.
- Успенский Ю.П., Горбачева И.А., Суворов А.Н., Галагудза М.М., Барышников А.В., Богданова С.А. Иммунологические изменения при инвазии *Helicobacter pylori*: перспективы создания вакцин. Трансляционная мед. — 2018. — Т. 5. — № 6. — С. 31–40. / Uspenskiy Yu.P., Gorbacheva I.A., Suvorov A.N., Galagudza M.M., Baryshnikova N.V., Bogdanova S.A. Immunologicheskie izmeneniya pri invazii *Helicobacter pylori*: perspektivy sozdaniya vaksinn. *Translyatsionnaya Med* 2018; 5 (6): 31–40. [in Russian]
- Ayala G., Cruz-Herrera C.F., Romero I. Exploring alternative treatments for *H. pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (6): 1450–1469.
- Kawakubo M., Ito Y., Okimura Y., Kobayashi M., Sakura K., Kasama S. et al. Natural antibiotic function of a human gastric mucin against *Helicobacter pylori* infection. *Science* 2004; 305 (5686): 1003–1006.

21. Huang Y., Wang Q.L., Cheng D.D., Xu W.T., Lu N.H. Adhesion and invasion of gastric mucosa epithelial cells by *Helicobacter pylori*. Front Cell Infect Microbiol 2016; 6: 159.
22. Foegeding N.J., Caston R.R., McClain M.S., Ohi M.D., Cover T.L. An overview of *Helicobacter pylori* VacA toxin biology. Toxins (Basel) 2016; 8 (6): e173.
23. Terebiznic M.R., Vazquez C.L., Torbick K., Banks D., Wang T., Hong W. et al. *Helicobacter pylori* VacA toxin promotes bacterial intracellular survival in gastric epithelial cells. Infect. Immun 2006; 74 (12): 6599–6614.
24. Chauhan N., Tay A.C.Y., Marshall B.J., Jain U. *Helicobacter pylori* VacA, a distinct toxin exert diverse functionalities in numerous cells: an overview. Helicobacter 2019; 24 (1): e12544.
25. Агеева Е.С., Иптышев В.М., Саранчина Ю.В., Штыгашева О.В. Роль апоптоза лимфоцитов крови в дисрегуляции иммунного ответа у пациентов с атрофическим гастритом. Забайкальский мед вестник. — 2014. — № 3. — С. 94–98. / Ageeva E.S., Iptyshev V.M., Saranchina Ju.V., Shtygasheva O.V. Rol' apoptoza limfotsitov krovi v dizregulyatsii immunogo otveta u patsientov s atroficheskim gastritom. Zabajkal'skij med vestnik 2014; 3: 94–98.
26. Hathroubi S., Servetas S.L., Windham I., Merrell D.S., Ottemann K.M. *Helicobacter pylori* formation at its potential role in pathogenesis. Microbiol Mol Biol Rev 2018; 82 (2): e00001-18.
27. Cotichia J.M., Sugawa C., Tran V.R., Gurrola J., Kowalski E., Carron M.A. Presence and density of *Helicobacter pylori* biofilms in human gastric mucosa in patients with peptic ulcer disease. J Gastrointest Surg 2006; 10 (6): 883–889.
28. Oleastro M., Menard A. The role of *Helicobacter pylori* outer membrane proteins in adherence and pathogenesis. Biology (Basel) 2013; 2 (3): 1110–1134.
29. Shibata H., Kimura-Takagi I., Nagaoka M., Hashimoto S., Sawada H., Ueyama S. et al. Inhibitory effect of Cladosiphon fucoidan on the adhesion of *Helicobacter pylori* to human gastric cells. J Nutr Sci Vitaminol 1999; 45 (3): 325–336.
30. Luitau N., Nilsson I., Wadstrom T., Ljungh A. Effect of heparin, fucoidan and other polysaccharides on adhesion of enterohepatic *Helicobacter species* to murine macrophages. Appl Biochem Biotechnol 2010; 19: 1–18.
31. Chua E.G., Verbrugge P., Perkins T.T., Tay C.Y. Fucoidans disrupt adherence of *H.pylori* to AGS cells *in vitro*. Evid Based Complement Alternat Med 2015; 2015: 120981.
32. Nagaoka M., Shibata H., Takagi I., Aiyama R., Hashimoto S. Effect of fucoidan from *Cladosiphon okamuranus* (Okinawa Mozuku) on the eradication of *Helicobacter pylori*. Cell (Tokyo) 2005; 37: 10: 30–33.
33. Loke M.F., Lui S.Y., Ng B.L., Gong M., Ho B. Antiadhesive property of microalgal polysaccharide extract on the binding of *Helicobacter pylori* to gastric mucin. FEMS Immunol Med Microbiol 2007; 50 (2): 231–238.
34. Krylov V.B., Ustyjuzhanina N.E., Grachev A.A., Nifantiev N.E. Synthesis of large fucoidan fragments, potential inhibitors of microbial adhesion. 4th Baltte Meeting on Microbial Carbohydrates. 2010 Sept 19–22; Hyttiala, Finland. 50.
35. Back H.I., Kim S.Y., Park S.H., Oh M.R., Kim M.G., Jeon J.Y. et al. Effects of fucoidan supplementation on *Helicobacter pylori* in humans. FASEB J 2010; 24: 1: Suppl 1b 347.
36. Kim T.S., Choi E.K., Kim J., Shin K., Lee S.P., Choi Y. et al. Anti-*Helicobacter pylori* activities of FEMY-R7 composed of fucoidan and evening primrose extract in mice and humans. Lab Anim Res 2014; 30 (3): 131–135.
37. Kim T.S., Shin K., Jeon J.H., Choi E.K., Choi Y., Lee S.P. et al. Comparative analysis of anti-*Helicobacter pylori* activities of FEMY-R7 composed of Laminaria japonica and Oenothera biennis extracts in mice and humans. Lab Anim Res 2015; 31 (1): 7–12.
38. Cai J., Kim T.S., Jang J.Y., Kim J., Shin K., Lee S.P. et al. *In vitro* and *in vivo* anti-*Helicobacter pylori* activities of FEMY-R7 composed of fucoidan and evening primrose extract. Lab Anim Res 2014; 30 (1): 28–34.
39. Funatogawa K., Hayashi S., Shimomura H., Yoshida T., Hatano T., Ito H. et al. Antibacterial activity of hydrolyzable tannins derived from medicinal plants against *Helicobacter pylori*. Microbiol Immunol 2004; 48 (4): 251–261.
40. Решетников О.В., Курилович С.А., Кротов С.А., Белковец Ф.В. Физиологическое и клиническое значение пепсиногенов желудка. Клиническая медицина. — 2014. — № 3. — С. 26–30. / Reshetnikov O.V., Kurilovich S.A., Krotov S.A., Belkovets F.V. Fiziologicheskoe i klinicheskoe znachenie pepsinogenov zheludka. Klin med 2014; 3: 26–30. [in Russian]
41. Massarat S., Haj-Sheikhholeslami A., Mohamadkhani A., Zendehdel N., Aliasgari A., Rakhshani N. et al. Pepsinogen II can be a potential surrogate marker of morphological changes in corpus before and after *H.pylori* eradication. Biomed Res Int 2014; 2014: 481607.
42. Choi H.S., Lee S.Y., Kim J.H., Sung I.K., Park H.S., Shim C.S. et al. Combining the serum pepsinogen level and *Helicobacter pylori* antibody test for predicting the histology of gastric neoplasm. J Dig Dis 2014; 15 (6): 293–298.
43. Fitton J.H., Stringer D.N., Karpiniec S.S. Therapies from fucoidan: an update. Mar Drugs 2015; 13 (9): 5920–5946.
44. Subhash V., Ho B. Inflammation and proliferation — a causal event of host response to *Helicobacter pylori* infection. Microbiol 2015; 161 (6): 1150–1160.
45. Fitton J.H. Therapies from fucoidans: multifunctional marine polymers. Mar Drugs 2011; 9: 1731–1760.
46. Soares C.M., Malagoli B.G., Menezes G.B., Pinho V., Souza D.G., Teixeira M.M. et al. Antiadhesive activity of polysaccharide-rich fractions from Lithothamnion muelleri. Z Naturforsch C J Biosci 2012; 67 (7–8): 391–397.
47. Jin W., Zhang W., Liang H., Zhang Q. The structure — activity relationship between marine algae polysaccharides and anti-complement activity. Mar Drugs 2016; 14 (1): 3.
48. Manlusoc J.K.T., Hsieh C.L., Hsieh C.Y., Salac E.S.N., Lee Y.T., Tsai P.W. Pharmacologic application potentials of sulfated polysaccharide from marine algae. Polymers 2019; 11: 1163–1184.
49. Park H.Y., Han M.H., Park C., Jin C.Y., Kim G.Y., Choi I.W. et al. Anti-inflammatory effects of fucoidan through inhibition of NF- κ B, MAPK and Akt activation in lipopolysaccharide-induced BV2 microglia cells. Food Chem Toxicol 2011; 49: 1745–1752.
50. Wu G.J., Shiu S.M., Hsieh M.C., Tsai G.J. Anti-inflammatory activity of a sulfated polysaccharide from the brown alga Sargassum cristaeifolium. Food Hydrocoll 2016; 53: 16–23.
51. Sanjeeva K.K.A., Fernando I.P.S., Kim S.Y., Kim W. S., Ahn G., Jee Y. et al. *Ecklonia cava* (Laminariales) and *Sargassum horneri* (Fuciales) synergistically inhibit the lipopolysaccharide-induced inflammation via blocking NF- κ B and MAPK pathways. Algae 2019; 34 (1): 45–56.
52. Saraswaty, Giriwono P.E., Iskandriati D., Tan C.P., Andarwulan N. Sargassum seaweed as a source of anti-inflammatory substances and the potential insight of the tropical species: a review. Mar. Drugs 2019; 17 (10): 590.
53. Matsumoto S., Nagaoka M., Hara T., Kimura-Takagi I., Mistuyama K., Ueyama S. Fucoidan derived from *Cladosiphon okamuranus* Tokida ameliorates murine chronic colitis through down-regulation of interleukin-6 production on colonic epithelial cells. Clin Exp Immunol 2004; 136 (3): 432–439.
54. Никитина Л.В. Коррекция иммунных нарушений у детей с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*: автореф. дис. канд. мед. наук: Курск, 2012. — 18 с. / Nikitina L.V. Korrektsiya immunnykh narusheniy u detej s khronicheskim gastriduodenitom, assotsirovannym s *Helicobacter pylori*: avtoref. dis. kand. med. nauk: Kursk, 2012; 18. [in Russian]
55. 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 (2): 886–898.
56. Butcher L.D., den Hartog G., Ernst P.B., Crowe S.E. Oxidative stress resulting from *Helicobacter pylori* infection contributes to gastric carcinogenesis. Cell Mol Gastroenterol Hepatol 2017; 3 (3): 316–322.
57. Байдик О.Д., Титаренко М.А., Сысолятин П.Г. Роль оксида азота (II) и его активных метаболитов в канцерогенезе полости рта. Российский стоматологический журнал. — 2016. — Т. 20. — № 3. — С. 165–168. / Bajdik O.D., Titarenko M.A., Sysolyatin P.G. Rol' oksida azota (II) i ego aktivnykh metabolitov v kantserogeneze polosti rta. Rossijskij stomatol zhurn 2016; 20 (3): 165–168. [in Russian]
58. Aisaka K., Yokoyama T., Matsuo K. Structural Characteristics and antioxidant activities from five brown seaweed. J of Applied Glycoscience 2016; 63 (2): 31–37.
59. Xu S.-Y., Huang X., Cheong K.-L. Recent advances in marine algae polysaccharides: isolation, structure and activities. Mar Drugs 2017; 15 (12): 388.
60. Tomori M., Nagamine T., Miyamoto T., Iha M. Evaluation of the immunomodulatory effects of fucoidan derived from *Cladosiphon okamuranus* Tokida in mice. Mar Drugs 2019; 17 (10): 547.
61. Asker M.S., El Kady E.M., Mahmoud M.G. New trends of the Polysaccharides as a drug. World J Agri Soil Sci 2019; 3 (4): 1–22.
62. Lin Y.H., Lu K.Y., Tseng C.L., Wu J.Y., Chen C.H., Mi F.L. Development of genipin-crosslinked fucoidan/chitosan-N-arginine nanogels for preventing *Helicobacter* infection. Nanomedicine 2017; 12 (12): 1491–510.
63. Gutiérrez-Zamorano C., González-Ávila M., Díaz-Blas G., Smith C.T., González-Correa C., García-Cancino A. Increased anti-*Helicobacter pylori* effect of the probiotic *Lactobacillus fermentum* UCO-979C strain encapsulated in gastric simulations under fasting conditions. Food Res Int 2019; 121: 812–816.
64. Pandey S., Kalvadia P., Patel H., Shah R., Gupta A., Shah D. Mucoadhesive microcapsules of amoxicillin trihydrate for effective treatment of *H.pylori*. Der Pharmacia Sinica 2014; 5 (2): 45–55.
65. Arora S., Gupta S., Narang R.K., Budhiraja R.D. Amoxicillin loaded chitosan-alginate polyelectrolyte complex nanoparticles as mucopenetrating delivery system for *H.pylori*. Sci Pharm. 2011; 79 (3): 673–694.
66. Adebisi A.O., Conway B.R. Preparation and characterization of gastroretentive alginate beads for targeting *H.pylori*. J Microencapsul 2014; 31 (1): 58–67.

67. Аминина Н.М. Биологическая ценность морских водорослей дальневосточного побережья. Рыбпром: технологии и оборудование для переработки водных биоресурсов. — 2010. — № 3. — С. 32–35. / Aminina N.M. Biologicheskaya tsennost' morskikh vodoroslej dal'nevostochnogo poberezh'ya. Rybprom: Tekhnologii i Oborudovanie dlya Pererabotki Vodnykh Bioresursov 2010; 3: 32–35. [In Russian]
68. Abadi A.T.B. Vaccine against *Helicobacter pylori*: inevitable approach. World J Gastroenterol 2016; 22 (11): 3150–3157.
69. Pan X., Ke H., Niu X., Li S., Lv J., Pan L. Protection against *Helicobacter pylori* infection in Balb/c mouse model by oral administration of multi-valent epitope-based vaccine of cholera toxin B subunit-HUUC. Front Immunol 2018; 9: 1003.
70. Kuznetsova T.A., Persyanova E.V., Ermakova S.P., Khotimchenko M.Y., Besednova N.N. The Sulfated Polysaccharides of Brown Algae and Products of Their Enzymatic Transformation as Potential Vaccine Adjuvants. Nat Prod Commun 2018; 13 (8): 1083–1095.
71. Richter M.F., Hergenrother P.J. The challenge of converting Gram-positive-only compounds into broad-spectrum antibiotics. Ann N Y Acad Sci 2019; 1435 (1): 18–38.
72. Willyard C. The drug-resistant bacteria that pose the greatest health threats. Nature 2017; 543 (7643): 15.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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

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

Крыжановский Сергей Петрович — д. м. н., проректор по медицинским вопросам ДВФУ, Владивосток

Гажда Анна Константиновна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова», Владивосток

Добряков Евгений Юрьевич — к. м. н., заведующий отделением гастроэнтерологии Медицинского объединения МО ДВО РАН, Владивосток

Звягинцева Татьяна Николаевна — д. х. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории химии ферментов «Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова» ДВО РАН, Владивосток