

Полисахариды морских водорослей — перспективные средства патогенетической терапии инфекционной диареи

Н. Н. БЕСЕДНОВА¹, *Т. А. КУЗНЕЦОВА¹, Т. С. ЗАПОРОЖЕЦ¹,
С. П. КРЫЖАНОВСКИЙ², Л. Г. ГУСЕВА², Т. Н. ЗВЯГИНЦЕВА³

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

² Медицинское объединение ДВО РАН, Владивосток

³ Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

Marine Algae Polysaccharides — a Promising Means of Pathogenetic Therapy of Infectious Diarrhea

N. N. BESEDNOVA¹, *T. A. KUZNETSOVA¹, T. S. ZAPOROZHETS¹, S. P. KRYZHANOVSKY², L. G. GUSEVA², T. N. ZVYAGINTSEVA³

² Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok

² Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok

³ G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Vladivostok

В обзоре с современных позиций рассмотрены вопросы патогенеза и терапевтические мишени при инфекционной диарее, развивающейся в результате воздействия вирусов или бактериальных токсинов на энтероциты. Охарактеризованы основные методы лечения инфекционной диареи и недостатки стандартной терапии. Представлены современные сведения о биологической активности (бактерицидные/бактериостатические, противовирусные, антибиоплённые, противовоспалительные, иммуномодулирующие и антиоксидантные свойства) полисахаридов морских водорослей. Оценены возможности использования полисахаридов морских водорослей в качестве основы лекарственных препаратов, БАД к пище и продуктов функционального питания для профилактики и терапии инфекционной диареи.

Ключевые слова: морские водоросли, полисахариды, инфекционная диарея, патогенетические мишени, гастроэнтерология.

The review considers the current views on pathogenesis and therapeutic targets in infectious diarrhea that develops as a result of exposure of enterocytes to viruses or bacterial toxins. The main methods of infectious diarrhea treatment and disadvantages of standard therapy are described. Modern data on the biological activity (bactericidal/bacteriostatic, antiviral, anti-biofilm, anti-inflammatory, immunomodulatory, and antioxidant properties) of marine algae polysaccharides are presented. The possibilities of using seaweed polysaccharides as the basis of medicines, dietary supplements and functional food products for the prevention and treatment of infectious diarrhea are evaluated.

Keywords: marine algae, polysaccharides, infectious diarrhea, pathogenetic targets, gastroenterology.

Введение

Инфекционные заболевания, вызываемые бактериями, вирусами, грибами и паразитами, являются главной угрозой общественному здравоохранению и мировой экономике.

Острая диарея (ОД) — одна из самых распространённых болезней с глобальной заболеваемостью — по разным данным, от 1 млрд до 2,2 млрд случаев в год [1–3]. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) определяет её как симптом инфекций, вызываемых большим числом бактерий, вирусов и паразитов, большинство из которых распространяется через заражённую фекалиями воду. Это вторая по значимости причина летальности у детей в возрасте до 5 лет, осо-

бенно в развивающихся странах. Ежегодно от этой болезни умирает более 520 000 детей данной возрастной группы [4]. В России в 2016 г. показатель заболеваемости острыми кишечными инфекциями (ОКИ), ассоциированными с ОД, составил около 800 000 человек [5]. В целом ежегодно около 0,05% случаев ОД завершаются летальным исходом [6].

В развитых странах в этиологической структуре ОД преобладают вирусы, в развивающихся — преимущественно бактерии [7, 8]. Острая диарея является результатом воздействия вирусов или бактериальных токсинов на энтероциты, что, с одной стороны, приводит к гиперсекреции воды в тонкой кишке, а с другой — к сниженной реабсорбции жидкости [7].

ВОЗ подразделяет диарею на три типа: острую водянистую, продолжающуюся несколько часов или дней (к этому типу относится холера), острую

© Коллектив авторов, 2020

*Адрес для корреспонденции: НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Сельская, 1, Владивосток, 690087, e-mail: takuznets@mail.ru

кровавую (она называется дизентерией) и устойчивую (продолжается две недели и более длительное время) [4]. За рубежом все клинически манифестные варианты болезни принято делить на острые (до 14 дней) и персистирующие (более 14 дней) [9].

Выделяют 4 патофизиологических типа диареи — секреторную, моторную, осмотическую и экссудативную [10]. Практически все острые инфекционные диареи являются секреторными [11]. Секреторная диарея обусловлена прямой стимуляцией цАМФ-зависимой секреции воды и электролитов в просвет тонкой и /или толстой кишки при действии агентов, вызывающих секрецию [12]. Такими агентами могут быть бактериальные токсины (холерный, сальмонеллезный, термостабильный токсин кишечной палочки, шигелл, стафилококка и др.), энтеровирусы и пр.

Классическим примером острой секреторной диареи является холера. Сюда же относится «диарея путешественников», характеризующаяся персистирующей водной диареей средней тяжести. Основной причиной диареи путешественников, ежегодно поражающей более 10 млн туристов, посещающих развивающиеся страны, является токсигенная *E.coli* ЕТЕС [13]. Кроме того, *E.coli*-инфекция представляет существенную проблему в сельском хозяйстве, особенно для новорождённых поросят с ранним отъёмом от грудного вскармливания [13]. Бактериальная диарея характеризуется лихорадкой, рвотой, болью в животе, тошнотой и анорексией. Болезнь является одним из факторов формирования хронической патологии ЖКТ. По механизму развития диареи классифицируются на невоспалительные и воспалительные [14]. Невоспалительная диарея вызывается энтеротоксин-продуцирующими микроорганизмами и вирусами. Воспалительная диарея вызывается двумя группами микроорганизмов — цитотоксин-продуцирующими неинвазивными бактериями или инвазивными микроорганизмами [15].

Наиболее распространёнными возбудителями диареи в странах с низким уровнем дохода являются ротавирусы и кишечная палочка [4].

По данным международных исследований, от 50 до 80% случаев ОКИ у детей обусловлены диареогенными вирусами, в первую очередь — ротавирусами группы А и норовирусами 2-го генотипа [16]. Среди этиологически расшифрованных диарей ротавирус выявляется в 65% случаев, среди них смертельных — более 190 000 [17].

Наиболее распространёнными возбудителями бактериальной диареи, кроме кишечной палочки, являются *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Klebsiella* spp., *Staphylococcus aureus* [18]. В качестве одной из значимых причин возникновения диареи следует назвать также паразита *Cryptosporidium parvum* [4].

Основными методами лечения диареи является применение растворов для пероральной регид-

ратации и использование антибиотиков [11]. Однако оба эти метода во многих случаях оказываются неэффективными. Регидратация не может уменьшить продолжительность и тяжесть диареи, а к антибиотикам многие бактерии приобретают резистентность. В связи с этим ведутся поиски новых биологически активных молекул из природного сырья, в том числе и из морских водорослей с терапевтическим потенциалом против инфекционной диареи.

Настоящая работа включает в себя обзор современных представлений о возможности использования полисахаридов морских водорослей в качестве основы лекарственных препаратов, БАД к пище и продуктов функционального питания для профилактики и терапии инфекционной диареи.

Терапевтические мишени при инфекционной диарее

В качестве основных биологически активных компонентов морских водорослей привлекают внимание сульфатированные полисахариды (СПС) благодаря многочисленным полезным биомедицинским свойствам, включая противовоспалительное, антиоксидантное, иммуномодулирующее и антиадгезивное действие.

Полисахариды водорослей — это тип биомакромолекул, которые существуют в качестве структурных компонентов клеточной стенки и в основном представлены целлюлозой, гемицеллюлозой и нейтральными полисахаридами. Содержание полисахаридов в морских водорослях колеблется от 4 до 76% от их сухой массы [19].

Сульфатированные полисахариды морских водорослей обладают антибактериальными (бактериостатическое, бактерицидное, антибиоплёночное действие) и противовирусными свойствами, в том числе и по отношению к возбудителям инфекционной диареи. Появляется всё больше работ, подтверждающих эффективность применения СПС водорослей при экспериментальной инфекционной диарее, вызванной бактериями, вирусами и паразитами. При этом исследования проводятся преимущественно, с микроорганизмами, которые чаще всего вызывают инфекционную диарею у людей.

Так, в настоящее время на территории ряда стран сложилась неблагоприятная обстановка, связанная с распространением инфекционного заболевания, вызванного энтерогеморрагической кишечной палочкой.

Энтерогеморрагические штаммы *E.coli* (ЕНЕС) — группа штаммов кишечной палочки, способных вызывать у людей геморрагическую диарею и гемолитический уремический синдром [20]. Диареогенные штаммы этого микроорганизма по механизму патогенеза делятся на несколько типов: энтеропатогенный (ЕРЕС), энтеротокси-

генный (ETEC), энтероинвазивный (EIEC), энтерогеморрагический (EHEC) и энтероадгезивный (EAEC). Энтероинвазивные *E.coli* регистрируются на всех континентах, чаще в развивающихся странах, энтеротоксигенные — в развивающихся странах тропических и субтропических регионов, энтеропатогенные вызывают sporadическую заболеваемость во всех климатических зонах, энтерогеморрагические и энтероадгезивные выявлены в странах Северной Америки и Европы среди взрослых и детей старше 1 года.

В. Liu и соавт. [21] на модели диареи у мышей, вызванной внутрибрюшинным введением энтеротоксигенной кишечной палочки ETEC-K88 (LD₅₀ — 4×10⁸ КОЕ), исследовали защитное действие двух полисахаридов (животные получали их перорально) из красных водорослей *Porphyra haitanensis* (PHSP) и *Gracilaria lemaneiformis* (GLSP). Полисахариды извлекали дистиллированной водой под высоким давлением при 121°C в течение 5 ч с последующим осаждением этанолом. Общее содержание сахара в экстрагированном веществе было выше 98%, белок присутствовал в незначительном количестве. Средняя молекулярная масса PHSP составляла 165,45 kDa. Полисахарид GLSP был представлен двумя фракциями с молекулярными массами (М.м.) 71,87 kDa (96,36%) и 1641,95 kDa (3,64%). Сульфаты в PHSP составляли 10,94%, в GLSP — 11,26%. Результаты определения инфракрасного спектра полисахаридов показали пики поглощения 1030 см⁻¹ и 890 см⁻¹, что свидетельствовало о том, что они являются типичными полисахаридами агарового типа [22]. Вязкость полисахаридов составляла 0,17 дл/г и 0,10 дл/г, соответственно. Следует заметить, что уменьшение М.м. и, соответственно, вязкости биополимеров, что достигалось действием высокого давления, может быть полезным для пищеварения и всасывания в кишечнике. Полисахариды снижали интенсивность диареи и предотвращали потерю массы у животных. Ранозаживляющий эффект полисахаридов был документирован в эксперименте на культуре мышинных макрофагов RAW264.7 путём нанесения повреждения на монослой и последующего действия на него полисахаридами.

Первым звеном в развитии диареи, обусловленной *E.coli* ETEC-K88, является связывание токсинов возбудителя с ганглиозидными рецепторами эпителиальных клеток (GM). Основными составляющими полисахаридов из водорослей *P.haitanensis* и *G.lemaneiformis* являются сульфатированные остатки D-галактозы. Аналоги галактозы препятствуют связыванию токсина с GM1. Облегчение течения диареи, вызванной токсигенной *E.coli* ETEC-K88, при помощи PHSP и GLSP, по-видимому, обусловлено блокированием сайтов связывания токсинов

галактозными остатками полисахарида, что препятствует связыванию термолабильного токсина микроорганизма с рецепторами GM1 клеток. Этот токсин связывается с сульфатными рецепторами на клетках кишечного эпителия [23]. Таким образом, полисахариды облегчают течение диареи, обусловленной энтеротоксигенной *E.coli*, в качестве имитаторов токсина в конкуренции за рецепторы [24].

Сканирующая электронная микроскопия позволила подтвердить, что деполимеризованные сульфатированные галактаны морских водорослей могут эффективно ингибировать адгезию токсигенной кишечной палочки. После обработки бактерий полисахаридами наблюдалось гашение флуоресценции мембранных белков. Сульфатированные полисахариды могут конкурентно связываться с патогенными бактериями и эффективно ингибировать инвазию патогенов в клетки-хозяева. Например, деполимеризованные галактаны из красных водорослей *G.verrucosa* (GSP) и *E.sera* (ESP) показали хорошие результаты как ингибиторы адгезии ETEC K-88. Это позволило авторам [24] рекомендовать эти соединения для замены антибиотиков при лечении бактериальной диареи. Основным моносахаридом в них был представлен галактозой. Отличались они содержанием сульфатов (ESP — 28,2±2,1; GSP — 13,1±1,9%, от М.м.), уроновой кислоты (ESP — 2,2±0,3; GSP — 4,2±0,4%, от М.м.) и 3,6-ангидрогалактозы (ESP — 9,8±0,3; GSP — 13,4±0,5%, от М.м.).

Оказалось, что только деполимеризованные галактаны были способны оказывать ингибирующий эффект на ETEC K-88. При этом более активной была низкомолекулярная фракция (≤6kDa) по сравнению с фракцией с М.м. >6–20 kDa. Образцы с М.м. >20 kDa активностью не обладали. Ранее те же авторы получили близкие результаты с фукоиданом из бурой водоросли *Laminaria japonica*. Считается, что СПС с низкой М.м. могут легко проникать через клеточные мембраны [25, 26]. Таким образом, одним из факторов, определяющим антибактериальное действие полисахаридов, является величина М.м.

На выраженность антибактериального эффекта СПС по отношению к *E.coli* оказывает число сульфатных групп. В. Liu и соавт. [21] показали, что усиление антибактериального действия СПС против ETEC K-88 обусловлено полианионными свойствами соединения, обеспечивающимися сульфатными группами.

В распознавании и связывании полисахаридами рецепторов на поверхности бактерий значительную роль играет моносахаридный состав СПС. Решающую роль в развитии болезни является взаимодействие адгезинов поверхности микроорганизмов с углеводными цепями гликоконъюгатов (рецепторами клеток-хозяев) [27].

Контакт микроорганизма с клетками хозяина происходит путём молекулярных взаимодействий адгезинов микробной клетки (тонких субмикроскопических мультисубъединичных белковых придатков-фимбрий или пилей), нередко являющихся лектинами, с углеводными рецепторами поверхности тканей хозяина, в результате чего блокируется адгезия бактерий к клеткам эукариот [21, 28].

Для разработки антиадгезивных препаратов необходимо знание эффективных механизмов 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 сайты связывания на клеточных поверхностях [27, 29].

Мультивалентные полисахариды, в том числе СПС водорослей, являются эффективными ингибиторами бактериальной адгезии. Растворимые углеводы распознают поверхностные бактериальные лектины и блокируют адгезию бактерий к клеткам эукариот. Штаммы, резистентные к антиадгезивным веществам, появляются значительно реже, чем антибиотикорезистентные [29].

Ингибирование адгезии и колонизации кишечного эпителия слизистой оболочки ЕТЕС К-88 при диарее является важной терапевтической стратегией при этой болезни. Y. Liu и соавт. [3] в качестве модельных клеток использовали штамм дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Ингибиторами адгезии служили деполимеризованные сульфатированные галактаны из морских красных водорослей *G.verrucosa* и *E.serra*. Полисахариды эффективно ингибировали адгезию ЕТЕС К-88, что позволило авторам рекомендовать эти соединения для замены антибиотиков при лечении бактериальной диареи.

Антибактериальное действие сульфатированных полисахаридов по отношению к потенциальным возбудителям диареи известно давно. Возможными мишенями для полисахаридов в бактериальных клетках могут быть клеточная стенка, цитоплазматическая мембрана и ДНК. Сульфатированные полисахариды бурых водорослей *L.japonica* и *S.swartzii* могут ингибировать рост грамположительных и грамотрицательных бактерий, в т. ч. *E.coli*, *Vibrio cholera*, *Salmonella typhi* и *S.aureus* [24]. Ульваны из зелёных водорослей (*Chaetomorpha aerea*) и микроводорослей (*Porphyridium cruentum*) оказывали ингибирующее действие на *S.aureus* и *S.enteritidis* [30]. При этом в ряде случаев антибактериальное действие полисахаридов оказывалось даже более сильным, чем антибиотиков. Так, P. Vjayabaskar и соавт. [31], например, обнаружили, что СПС из водоросли *Sargassum swartzii* ингибируют как грамположи-

тельные, так и грамотрицательные микроорганизмы, патогенные для человека. При этом в случае *E.coli* полисахарид был более эффективен, чем ампициллин.

Однако следует заметить, что не все СПС, во-первых, обладают антибактериальным действием, и, во-вторых, ведут себя одинаково по отношению к определённым видам бактерий. Например, J-Y. Jun и соавт. [32] показали, что из всех испытанных фукоиданов (исследованы фукоиданы 11 морских водорослей, включая 4 коммерческих полисахарида) только фукоидан из водоросли *Fucus vesiculosus* ингибировал рост *Listeria monocytogenes* и *S.aureus*.

К настоящему времени уже известно, что СПС водорослей оказывают на бактерии не только адгезивное действие. После связывания с поверхностью бактериальной клетки полисахариды могут также разрушать мембранные структуры микроорганизма [24]. Если мембранные белки бактерии экранированы полисахаридом, то значительно снижается степень флуоресценции таких клеток по сравнению с контрольными (не обработанными полисахаридом). Q. Liu и соавт. [24] установили, что после воздействия деполимеризованных галактанов на бактерии в течение 4 ч наблюдалось дозозависимое снижение интенсивности флуоресценции *E.coli* ЕТЕС К-88, а также их морфологические изменения. Бактерии, обработанные полисахаридами, имели сморщенный вид, были деформированы, наблюдалось повышенное высвобождение нуклеиновой кислоты из микроорганизмов. Бактерии, не обработанные полисахаридами, были правильной формы с гладкой поверхностью.

Антидиарейные эффекты СПС могут быть обусловлены не только прямым антимикробным действием. Известно действие этих соединений на формирование биоплёнок патогенных диареегенных возбудителей. Биоплёнки, которые образуют бактерии на слизистой кишечника — ещё одна мишень действия СПС водорослей. Терапевтическое воздействие на биоплёнки 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 действием бактерицидных агентов (например, с антибиотиками).

Биоплёнки образуют многие бактерии — возбудители диареи: *P.aeruginosa* [33], *E.coli* [34], *S.aureus* [35], *Salmonella* spp. [36], в связи с чем эти сообщества рассматриваются как мишень для средств антимикробной терапии. Так, СПС, выделенные из одноклеточной водоросли *Chlamydomonas reinhardtii* ингибировали не только процесс образования биоплёнки *E.coli*, но и эффективно растворяли уже сформировавшиеся

биоплёнки [37]. В настоящее время в числе работ, касающихся действия водорослевых СПС на био-плёнки бактерий, вызывающих диарею, немного, однако ввиду перспективности таких исследований, они, по-видимому, будут развиваться в следующие годы [38].

Одной из частых причин бактериальной диареи в последние годы является грамположительная анаэробная спорообразующая бактерия *Clostridium difficile* риботипов NAP1/B1/027 и ПЦРО78. Этот микроорганизм вызывает тяжёлое поражение кишечника, обозначаемое как псевдомембранозный колит. Позже это заболевание стали считать антибиотикоассоциированной диареей [39]. В настоящее время *C. difficile* рассматривается в качестве ведущей причины тяжёлых внутрибольничных диарей, широко распространённых в разных странах [40]. Основными факторами вирулентности этих микроорганизмов являются два экзотоксина — А и В [39]. Токсины возбудителя нарушают актиновый цитоскелет эпителиальных клеток кишечника путём гликозилирования белков из подсемейства Rho и Ras [41]. Токсин А вызывает разрушение слизистой оболочки, гибель эпителиальных клеток, воспаление и геморрагический энтерит, инфильтрацию лейкоцитами слизистой. При этом высвобождаются медиаторы воспаления. В эксперименте на мышах энтерит, вызванный токсином А, сопровождается увеличением количества жидкости в кишечнике, изменением соотношений объём/длина и масса/длина подвздошной петли и значительными патоморфологическими изменениями слизистой оболочки. Среди штаммов *C. difficile* много антибиотикостойчивых. Лечение часто не приносит результата, могут возникать рецидивы болезни, что требует разработки новых терапевтических стратегий, в том числе, использования сульфатированных полисахаридов водорослей. На модели энтерита у мышей, вызванного токсином А *C. difficile*, была определена эффективность фукоидана [42]. Фукоидан (Sigma. St. Louis, MO, USA) вводили в глазное сплетение (25 мг/кг) за 5 мин до инъекции 0,85% раствора NaCl или токсина (5 мкг), что в значительной степени предотвращало развитие симптомов, обусловленных токсином [42].

Системная обработка мышей фукоиданом значительно снижала увеличение массы/длины петли подвздошной кишки (опыт — $39,3 \pm 4,3$ мг/см, контроль — $58,9 \pm 3,9$ мг/см) и отношение объёма секрета к длине петли подвздошной кишки (опыт — $4,8 \pm 2,9$ мкл/см; контроль — $19,7 \pm 6,0$). Фукоидан предотвращал клеточную воспалительную инфильтрацию и разрушение слизистой оболочки, вызываемые токсином. Обработка мышей фукоиданом снижала активность токсин-индуцированной миелопероксидазы (маркера нейтрофильной инфильтрации) и аденозиндезаминазы (катализа-

тора необратимого дезаминирования) — маркеров воспалительной реакции — в ткани подвздошной кишки, что также являлось доказательством уменьшения степени инфильтрации слизистой оболочки и воспаления, вызываемого токсином. Полисахарид в этих экспериментах действовал в качестве лиганда для L-селектина — лектина, находящегося на поверхности лейкоцитов. Взаимодействие фукоидана и селектина ингибирует миграцию лейкоцитов — ранний и важный этап в процессе экстравазации лейкоцитов в участки воспаления [43]. Другой эффект фукоидана в данных экспериментах — модуляция барьерной функции и направления транспорта ионов и воды. В результате ингибирования миграции нейтрофилов фукоиданом может уменьшаться отёк подвздошной петли, что объясняет снижение величины соотношения массы/длины этого участка кишечника. Таким образом, при введении мышам токсина А *C. difficile* уменьшается инфильтрация лейкоцитами ткани, в результате блокады L-селектина снижаются индуцированные токсином секреция, отёк, а также разрушение слизистой.

На модели с применением токсина *V. cholerae* было установлено, что предварительное введение мышам агарана с сульфатом в положении C-6 остатков L-галактозы уменьшало общее количество фекалий, увеличивало активность Na^+/K^+ -АТФазы в кишечнике и снижало гастроинтестинальный транзит через антихолинергические механизмы [44]. Купирование диарейных нарушений позволило авторам позиционировать изученный полисахарид в качестве возможного кандидата для лечения диарейных заболеваний.

В качестве кандидата для разработки альтернативного средства для лечения острой секреторной диареи, вызванной холерным токсином, предложен также СПС из красной водоросли *Gracilaria caudata*. Профилактическая обработка швейцарских мышей полисахаридом (в дозах 10, 30 и 90 мг/кг) приводила после воздействия холерного токсина к уменьшению объёма фекалий и энтеропула (кишечной жидкости) и ослаблению других симптомов. Наиболее эффективной была доза 90 мг/кг [45]. Методом ELISA было показано, что полисахарид может взаимодействовать как с рецептором клеток GM1, так и с холерным токсином.

Аналогичные исследования были проведены F. Bezerra и соавт. [46] с СПС из другой красной водоросли — *Gracilaria cervicornis*. Результаты экспериментов были близкими с полученными D. Costa и соавт. [47]. Авторы обнаружили, что СПС не влиял на моторику ЖКТ, что свидетельствовало об ином, нежели у лоперамида (агониста периферических μ -опиоидных рецепторов, локализуемых в энтеральной нервной системе), механизме действия при диарее. Следует иметь в виду,

что применение лоперамида имеет серьёзные ограничения [48], фукоидан же практически безвреден [49]. При секреторной диарее полисахарид снижал секрецию кишечной жидкости и выделение хлорида тонкой кишкой, связывался с GM1 и/или токсином холеры и блокировал его взаимодействие с клеточной поверхностью энтероцитов.

Эта же группа авторов исследовала эффективность при экспериментальной диарее, вызванной холерным токсином, СПС из красной водоросли *Gracilaria intermedia*. Как и все предыдущие полисахариды из красных водорослей он купировал симптомы диареи, предотвращал потерю массы животными, взаимодействовал с GM1 рецептором и токсином холеры [50].

Доля диареи вирусной этиологии в этиологической структуре ОКИ варьирует от 25 до 50%. Среди выявленных вирусных агентов ОКИ наиболее распространёнными являются норо-, рота- и астровирусы [51, 52]. В литературе есть несколько сообщений, свидетельствующих о перспективности разработки этой проблемы.

Известно, что СПС специфически влияют на процесс адсорбции оболочечных вирусов [53]. Авторы сообщают об ингибировании каррагенаном репликации ретровирусов, герпесвирусов, поксвирусов, тогавирусов, парамиксовирусов и рабдовирусов. Позже появились сообщения, в которых представлены аналогичные и новые материалы по этому вопросу [54]. В них опровергается утверждение относительно отсутствия антиадгезионного действия ПС по отношению к оболочечным вирусам. Об этом же свидетельствуют материалы патента S. Anderson и соавт. [55], в котором авторами предложен способ ингибирования ротавирусной инфекции клеток человека путём обработки ротавируса сульфатированным полисахаридом. Наиболее эффективным агентом, ингибирующим клеточную ротавирусную инфекцию, был раствор лямбда-каррагинана для энтерального применения.

Сульфатированный рамнан из зелёной водоросли *Monostroma latissimum* обладал противовирусной активностью по отношению к энтеровирусу EV71, одному из возбудителей диареи, что было показано в тестах ингибирования цитопатического эффекта и уменьшения бляшкообразования. Полисахарид существенно ингибировал репликацию вируса, будучи добавлен до- или во время вирусной адсорбции, дозозависимо взаимодействуя с капсидным белком вируса VP1 и используя для подавления вирусной инфекции путь EGFR/PIK/Akt. В экспериментах *in vivo* полисахарид увеличивал выживаемость заражённых вирусом мышей и снижал титр вируса в их организме [56].

Как было сказано выше, возбудителями диареи могут быть не только бактерии и вирусы, но и паразиты, в частности, *Cryptosporidium parvum*

[57], вызывающий острую и кратковременную диарейную инфекцию. При этом больные, страдающие иммунодефицитом, испытывают гораздо более серьёзные симптомы (обильная водная диарея, обезвоживание) в ряде случаев со смертельным исходом. В развивающихся странах *C. parvum* является одним из главных агентов, вызывающих диарею, связанных с задержкой роста и высокой летальностью у детей [58].

Несмотря на такое широкое распространение криптоспоридиоза, варианты лечения его ограничены [59]. Нитазоксанид (NZT) разрешён только для лечения иммунокомпетентных лиц [60]. Средств для лечения иммунокомпрометированных людей и больных сельскохозяйственных животных нет, что диктует необходимость поиска новых эффективных средств против криптоспоридиоза. В связи с этим разработки природных лечебных и профилактических средств против этой инвазии можно считать весьма актуальными и перспективными.

С целью изучения влияния фукоидана из спорофилла бурой водоросли *U. pinnatifida* и его десульфатированного производного на адгезию криптоспоридий к клеткам кишечника были проведены эксперименты *in vitro* и *in vivo* [57]. В результате было установлено, что адгезия паразита к культуре клеток кишечника человека была значительно подавлена даже низкой дозой фукоидана (1 мкг/мл). *In vivo* показано, что фукоидан уменьшает число ооцист у новорождённых мышей. У животных, получивших десульфатированный фукоидан, заметного эффекта не было. Эти результаты свидетельствуют о том, что фукоидан способен эффективно ингибировать рост *C. parvum*. При этом сложный эфир сульфата фукоидана является активным центром, предотвращающим адгезию *C. parvum* к эпителиальным клеткам кишечника хозяина.

Другие полисахариды водорослей (ламинарин и альгинат) также положительно влияют на воспалительные процессы в кишечнике. Воздействие ламинарина включает в себя нормализацию интестинального метаболизма, состава слизи и pH секрета различных отделов ЖКТ [61]. Ламинин малотоксичен, не обладает антигенными и пирогенными свойствами [62]. Микрофлора кишечника *in vitro* использует ламинарин в качестве питательного субстрата. Через 24 ч он более чем на 90% используется кишечными бактериями человека. Под действием ламинарина у крыс в эксперименте наблюдалось изменение состава слизи в тощей, подвздошной, слепой и ободочной кишках. Из-за его влияния на состав слизи ламинарин может оказывать действие на адгезию и транслокацию бактерий через эпителиальный барьер кишечника. С. Deville и соавт. [61] полагают, что ламинарин является модулятором метаболиз-

ма в кишечнике благодаря его влиянию на состав слизи, pH в кишечнике и выработку короткоцепочечных жирных кислот, особенно бутирата.

Альгинаты бурых водорослей достаточно широко используются в виде БАД, гелей, капсул и пр. для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе при диарее [63, 64]. Альгиновая кислота нерастворима в воде, а её соли — альгинаты калия, натрия и магния хорошо растворимы в воде, образуя при этом вязкие растворы. Это свойство использовано, например, В. А. Солодким и др. [63], предложившими гидрогель на основе альгината натрия с димексидом для ректального применения пациентам с воспалением кишечника. Автор получил выраженный клинический эффект без побочных явлений, аллергических реакций и развития резистентности к лечению. Гель можно применять амбулаторно, отказаться от антибиотиков и гормональных препаратов. Препараты альгиновой кислоты оказывают нежное обволакивающее действие на слизистую кишечника, способствуя одновременно ослаблению патологических рефлексов, в том числе и болевых. Альгинат натрия, кроме того, уменьшает явления окислительного стресса в тканях кишечника [64].

Полисахариды ряда водорослей обладают пребиотическими свойствами и значительно влияют на кишечную микрофлору, что чрезвычайно важно для процесса выздоровления при диарее. Согласно последнему принятому определению, пребиотики являются субстратами, избирательно используемыми микроорганизмами-хозяевами, приносящими пользу здоровью [65]. При диарее значительную роль в исходе болезни играет состав микробиоты кишечника, стимуляция размножения полезных (бифидо-, лакто-) и ингибирование патогенных бактерий. Здоровая микробиота кишечника характеризуется преобладанием полезных видов микроорганизмов — *Firmicutes* и *Bacterioides* и небольшим количеством *Proteobacteria* и *Actinobacteria* [66]. При расстройстве кишечника в его содержимом развивается большое количество энтеробактерий, неблагоприятно действующих на эпителий кишечника и вызывающих воспаление.

Х. Chen и соавт. [67] исследовали пребиотическую активность ПС из 4 видов морских водорослей — *Grateloupia filicina* (GFP), *Eucheuma spinosum* (ESP), *Ulva pertusa* (UPP) и *Ascophyllum nodosum* (ANP). Полисахариды различались по общему содержанию сахара и сульфата, а также по моносахаридному составу. GFP и ESP значительно стимулировали пролиферацию бифидобактерий. Самые высокие показатели полезных бактерий были отмечены при действии 0,1% ESP и 0,4% GFP. Обращает на себя внимание тот факт, что два других полисахарида — UPP и ANP, наоборот, ингибировали рост полезной микрофлоры

при использовании всех протестированных концентраций (0,1–0,5%). Таким образом, полисахариды не всех водорослей могут быть использованы в качестве пребиотиков. Разное действие полисахаридов может быть связано с различиями в структуре и моносахаридном составе биополимеров.

Совсем недавно появилось интересное сообщение [68] о результатах ферментации *in vitro* полисахарида из красной водоросли *Gracillaria lemaneiformis*, 53,7% которого были использованы кишечной микробиотой, при этом М.м. соединения через 48 ч уменьшилась на 59,41%. Это позволило авторам позиционировать полисахарид в качестве потенциального пребиотика.

Роль противовоспалительных, иммуномодулирующих и антиоксидантных свойств водорослевых полисахаридов при инфекционной диарее

Известно, что полисахариды водорослей, особенно СПС, оказывают на макроорганизм сильное иммуномодулирующее действие, которое вносит значительный вклад в процесс купирования симптомов диареи у человека и животных.

М. Berri и соавт. [69] показали, что экстракт зелёной водоросли *Ulva armoricana*, основным компонентом которого был ульван, не только обеспечивал селективное ингибирование роста *Pasteurella multocida*, *S.aureus*, *Streptococcus suis*, *Enterococcus cecorum*, патогенов, вызывающих диарею, мастит, пневмонию у сельскохозяйственных животных и приводящих к высокой смертности скота и большим экономическим потерям, но и стимулировал иммунный ответ организма хозяина. Культура эпителиальных клеток кишечника свиньи (IPEC-1) *in vitro* имитирует пероральное поступление в организм ПС. Обработка полисахаридом этих клеток вызывала активацию и выделение IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , что свидетельствовало о том, что он может вызывать клеточно-опосредованный ответ. Было отмечено также усиление продукции гомеостатического хемокина CCL20, отвечающего за упорядоченное распределение лимфоидных и дендритных клеток во вторичных лимфоидных органах. Кроме того, возрастал уровень мРНК TGF β , что свидетельствовало о возможном воздействии полисахарида на воспалительный процесс в эпителиальной ткани кишечника.

Полисахарид усиливал также экспрессию PPAR γ , транскрипционного фактора, участвующего в иммунном ответе благодаря его способности ингибировать экспрессию воспалительных цитокинов и направлять дифференцировку иммунных клеток в сторону противовоспалительно-

го фенотипа [70]. Активация PPAR способствует подавлению различных механизмов иммунного воспаления через систему ядерного фактора κ -B. При этом уменьшается продукция провоспалительных цитокинов (IL-6, 8, 1 β , IFN γ , TNF α), молекулы адгезии VCAM-1, тормозится адгезия и миграция мононуклеаров в субэндотелий, реализуется провоспалительный потенциал эндотелия и продукция острофазовых белков [71].

Многочисленные исследования свидетельствуют о противовоспалительных потенциях СПС морских водорослей и их значении при различных инфекционных болезнях [49]. Плейотропное противовоспалительное действие СПС включает ингибирование селектинов [72], комплемента [73], провоспалительных цитокинов и хемокинов [74], а также ферментов, участвующих в разрушении тканей при воспалении, таких как гепараназы, эластазы и металлопротеиназы [75]. Противовоспалительные эффекты СПС обусловлены ингибированием ключевых сигнальных путей активации универсального ядерного фактора транскрипции NF- κ B [76, 77]. В составе экстрактов бурых водорослей обнаружены ингибиторы COX-2, iNOS, PGE-2, IL-6, TNF α , IL-1 β [78]. Свойством ингибировать высокий уровень COX-2 и NO обладают и СПС из этих гидробионтов [79]. Ингибирующий эффект сопровождается дозозависимым снижением экспрессии генов iNOS и COX-2. На культуре клеток эпителия кишечника мышей CMT-93 показано, что фукоиданы из водорослей *S. ocumuranus* и *Kjellmaniella crassifolia* ингибировали повышенную продукцию IL-6 [80]. У мышей с экспериментальным колитом, получивших фукоидан, снижался уровень IL-6, TGF β и миелопероксидазы, чего не наблюдалось у контрольных животных. Противовоспалительное действие отмечено практически для всех водорослей, их экстрактов и полученных из них полисахаридов. В связи с этим, можно полагать, что антидиарейный эффект СПС связан в значительной степени с противовоспалительными свойствами этих соединений, что доказательно представлено, например, в работе В. Liu и соавт. [21]. Авторы показали, что экспериментальная диарея у мышей сопровождалась выраженным воспалительным ответом с высоким уровнем секреции медиаторов воспаления. У животных, получавших СПС красной водоросли, уровень провоспалительных цитокинов (MCP-1, TNF α , IFN γ , IL-6) был значительно снижен.

Таким образом, полисахариды водорослей могут быть использованы в качестве хорошо переносимой, не обладающей нежелательными побочными явлениями поддерживающей терапии инфекционной диареи для уменьшения воспаления и сохранения целостности эпителия кишечника.

Возбудители инфекционной диареи индуцируют возникновение окислительного стресса в ор-

ганизме [81]. Во время воспалительного процесса при диарее клетки врождённого иммунитета усиливают продукцию токсичных для организма активных форм кислорода, что приводит к значительному повреждению слизистой оболочки кишечника [75]. СПС водорослей являются сильными антиоксидантами [82] и способны предупреждать развитие окислительного стресса в живых организмах или снижать его интенсивность [71, 83], что позволяет им вносить свой положительный вклад в благоприятный исход болезни.

Заключение

В литературе до настоящего времени немного материалов, освещающих терапевтические возможности полисахаридов из морских водорослей при диарее инфекционной природы. Кроме того, приводятся в основном только экспериментальные материалы. Оценка эффективности полисахаридов в клинических испытаниях затруднена ввиду отсутствия лекарственных препаратов на основе СПС водорослей, что связано с трудностями получения стандартизованных препаратов. В этой связи исследования *in vitro*, *ex vivo* и на животных являются ключевыми для оценки новых антидиарейных противомикробных водорослевых полисахаридов. Однако, учитывая прямое бактериостатическое и бактерицидное, антибиоплёночное действие этих соединений, их противовоспалительное, иммуномодулирующее, антиоксидантное и ранозаживляющее действие, а также имеющиеся в литературе результаты экспериментальных исследований, можно предполагать, что полисахариды морских водорослей могут быть хорошей основой для разработки антидиарейных препаратов, БАД к пище и продуктов диетического питания.

Исследования антимикробных и пребиотических свойств водорослевых полисахаридов отвечают интересам не только медицины, но и сельского хозяйства, поскольку диарея и гибель от неё часто регистрируются у молодняка при переходе от грудного к базовому вскармливанию. Так, А. Walsh и соавт. [84] показали, что добавление в корм ламинарина и фукоидана снижает вероятность развития диареи у поросят, отлученных от груди во время перехода от грудного вскармливания на другой тип питания. При этом у животных, получавших водорослевую добавку, был отмечен более низкий уровень экспрессии мРНК IL-6, IL-17 и IL-1 β по сравнению с группой контроля (не получавшие полисахариды поросята). Таким образом, добавление в рацион поросят полисахаридов бурых водорослей при переводе их на другой тип питания чрезвычайно полезны для профилактики воспалительных заболеваний ЖКТ, в том числе, диареи [85].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Diarrhoeal disease. WorLd HeaLth Organization. Fact sheet No 330. 2013. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/>
- Vos T., Barber R.M., BeLl B. et al. Global, regional, and nationaL incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386 (9995): 743–800.
- Liu Y., Liu W., Wang Y. et al. Inhibitory effect of depolymerized sulfated galactans from marine red algae on the growth and adhesion of diarrheagenic *Escherichia coli*. *Mar Drugs* 2019; 17 (12): 694.
- ВОЗ. Инфекционный бюллетень. 02.05.2017. / ВОЗ. Infektsionnyj byulleten'. 02.05.2017. [in Russian]
- Федеральная служба государственной статистики. Заболеваемость населения отдельными инфекционными заболеваниями в 2016 году (данные Роспотребнадзора). URL: b17_01/IssWWW.exe/Stg/d01/3-3.doc / Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki. Zaboлеваemost' naseleniya ot del'nymi infektsionnymi zabolevaniyami v 2016 godu (dannye Rospotrebнадзора). URL: b17_01/IssWWW.exe/Stg/d01/3-3.doc [in Russian]
- Naghavi M., Wang H., Lozano R. et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385 (9963): 117–171.
- Юшук Н.Д. Острая диарея у взрослых: актуальность, проблемы и новые возможности терапии. Инф. болезни: новости, мнения, обучение. — 2017. — № 4. — С. 99–107. / Jyushchuk N.D. Ostraya diareya u vzroslykh: aktual'nost', problemy i novye vozmozhnosti terapii. Inf Bolezni: Novosti, Mneniya, Obuchenie 2017; 4: 99–107.
- Farthing M.J. Diarrhoea: a significant worldwide problem. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14 (1): 65–69.
- Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D. et al. European society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition / European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the Management of acute Gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *JPGN* 2014; 59: 132–152.
- Schiller L.R., Pardi D.S., Spiller R. 2013 APDW/WCOG Shanghai working party report: chronic diarrhea: definition, classification, diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29 (1): 6–25.
- Белюсова Е.А., Никитина Н.В. Диарея: правильный алгоритм действий врача. Мед совет. — 2017. — № 15. — С. 130–139. / Belousova E.A., Nikitina N.V. Diareya: pravil'nyj algoritm dejstvij vracha. Med Sovet 2017; 15: 130–139. [in Russian]
- Белюсова Е.А., Златкина А.Р. Синдром диареи в практике гастроэнтеролога: патофизиология и дифференцированный подход к лечению. Фарматека. — 2003. — № 10. — С. 65–71. / Belousova E.A., Zlatkina A.R. Sindrom diarei v praktike gastroenterologa: patofiziologiya i differentsirovannyj podkhod k lecheniyu. Farmateka 2003; 10: 65–71. [in Russian]
- Dubreuil D.J. The whole Shebang: the gastrointestinal tract, *Escherichia coli* enterotoxins and secretion. *Curr Issues Mol Biol* 2012; 14: 71–82.
- Краснова У.И., Хохлова Н.И., Проворова В.В., Кузнецова В.Г. Острые кишечные инфекции у детей и возможности терапии с применением метабитиков. Лечащий врач. — 2017. — № 2. — С. 73. / Krasnova U.I., Khokhlova N.I., Provorova V.V., Kuznetsova V.G. Ostrye kishhechnye infektsii u detej i vozmozhnosti terapii s primeneniem metabiotikov. Lechashchij Vrach 2017; 2:73. [in Russian]
- Navaneethan U., Gianella R.A. Mechanisms of infectious diarrhea. *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology* 2008; 5 (11): 637–647.
- Glass R.I., Parashar U., Patel M. et al. The control of rotavirus gastroenteritis in the United States. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2012; 123: 36–53.
- Lanata C.F., Fisher-Walker C.L., Olascoaga A.C. et al. Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: a systematic review. *PLoS One* 2013; 8 (9): e72788.
- Руженцова Т.А., Плоскирева А.А., Горелов А.В. Острая диарея бактериальной этиологии. Мед. совет. — 2016. — № 7. — С. 78–81. / Ruzhentsova T.A., Plotskireva A.A., Gorelov A.V. Ostraya diareya bakteri-al'noj etiologii. Med Sovet 2016; 7: 78–81. [in Russian]
- Holdt S.L., Kraan S. Bioactive compounds in seaweed: functional food applications and legislation. *J Appl Phycol* 2011; 23 (3): 543–597.
- Шуляк Б.Ф. Энтерогеморрагические штаммы *E.coli* (обзор). Альманах клин. мед. — 2011. — № 25. — С. 72–76. / Shulyak B.F. Enterogemorrhagicheskie shtammy *E.coli* (obzor). Al'manakh Klin Med 2011; 25: 72–76. [in Russian]
- Liu B., Liu Q.-M., Li G.-L. et al. The anti-diarrhea activity of red algae originated sulfated polysaccharides on ETEC K-88 infected mice. *RSC Adv* 2019; 9: 2360–2370.
- Maciel S., Chaves L. S., Bws S. Structural characterization of cold extracted fraction of soluble sulfated polysaccharide from red seaweed *Gracilaria birdiae*. *Carbohydr Polym* 2008; 71: 559–565.
- Alsaedi F., Vaz D.P., Stones D.H., Krachler A.M. 3-Sulfogalactosyl-dependent adhesion of *Escherichia coli* HS multivalent adhesion molecule is attenuated by sulfatase activity. *J Biol Chem* 2017; 292: 19792–19803.
- Liu Q.M., Xu S. S., Li L. In vitro and in vivo immunomodulatory activity of sulfated polysaccharide from *Porphyra haitanensis*. *Carbohydr Polym* 2017; 165: 189–196.
- Hwang P.-A., Hung Y.-L., Lin Y.-C. et al. The in vitro effects of the low molecular weight fucoidan on the bone osteogenic differentiation properties. *Cytotechnology* 2016; 68 (4): 1349–1359.
- Palanisami S., Vinosha M., Rajasekar P. et al. Antibacterial efficacy of a fucoidan fraction (Fu-F2) extracted from *Sargassum polycistum*. *Int J of Biol Macromol* 2019; 125 (15): 485–495.
- Gut A.M., Vasiljevic T., Yeager T., Donkor O.N. Salmonella infection-prevention and treatment by antibiotics and probiotic yeasts: A review. *Microbiology* 2018; 164: 1327–1344.
- Chua E.G., Ferbrughe 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.
- Krachler A.M., Ham H., Orth K. Outer membrane adhesion factor multi-valent adhesion molecule 7 initiates host cell binding during infection by gram-negative pathogens. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108 (28): 11614–11629.
- De Jesus Raposo M.F., de Morais A.M.M.B., de Morais R.M.S.C. Bioactivity and Applications of polysaccharides from marine microalgae. In: Merillon J.-M., Ramawat K.G., editors. Polysaccharides: Bioactivity and Biotechnology. Springer; Cham, Switzerland: 2014.
- Vjasyabaskar P., Vaseela N., Thirumaran G. Potential antibacterial and antioxidant properties of a sulfated polysaccharide from the brown marine algae *Sargassum swartzii*. *Chinese J Nat Med* 2012; 10 (6): 421–428.
- Jun J.-Y., Jung M.-J., Jeong I.-H. et al. Antimicrobial and antibiofilm activities of sulfated polysaccharides from marine algae against dental plaque bacteria. *Mar Drugs* 2018; 16 (9): 301.
- Parks Q.M., Young R.L., Poch K.R. et al. Neutrophil enhancement of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development: human F-actin and DNA as targets for therapy. *J Med Microbiol* 2009; 58 (Pt4): 492–502.
- Beloin C., Roux A., Ghigo J.-M. *Escherichia coli* biofilms. *Curr. Top. Microbiol. Immunol* 2008; 322: 249–289.
- O'Gara J.P. Ica and beyond: biofilm mechanisms and regulation in *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 2007; 270: 179–188.
- Solano C., Garcia B., Valle J. et al. Genetic analysis of *Salmonella enteritidis* biofilm formation: critical role of cellulose. *Mol Microbiol* 2002; 43: 793–808.
- Vishwakarma J., Vavilala S.L. Evaluating the antibacterial and antibiofilm potential of sulfated polysaccharides extracted from green algae *Chlamydomonas reinhardtii*. *J Appl Microbiol* 2019; 127 (4): 1004–1017.
- Busetti A., Shaw G., Megaw J., Gorman S.P., Maggs C.A., and Gilmore B.F. Marine-derived quorum-sensing inhibitory activities enhance the antibacterial efficacy of tobramycin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Mar Drugs* 2014; 13: 1–28.
- Гулазян Н.М., Белая О.Ф., Малов В.А., Пак С.Г. Токсины А и В *C. difficile* глазами клинициста. Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2013. — № 6. — С. 42–48. / Gylulazyan N.M., Belaya O.F., Malov V.A., Pak S.G. Toksiny A i V *C. difficile* glazami klinitsista. Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni 2013; 6: 42–48. [in Russian]
- Powell N., Jung S., Krishnan B. *Clostridium difficile* infection and inflammatory bowel disease: a marker for disease extent? *Gut* 2008; 57: 1183–1184.
- Just I., Wilms M., Selzer J. et al. The enterotoxin from *Clostridium difficile* (ToxA). *Lancet* 1995; 357: 1777–1789.
- Barreto A.R., Cavalcante I.C., Castro M.V. et al. Fucoidin prevents *Clostridium difficile* toxin-A-induced ileal enteritis in mice. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 990–996.
- Parkin J., Cohen B. An overview of the immune system monoglycosylates the Rho proteins. *J Biol Chem* 2001; 270: 13932–13936.
- Leydido A.C.M., Costa L.E.C., Araujo, T.S.L., Costa, D.S., Sousa N.A., Souza L.K.M., Sousa F.B.M., Filho M.D.S., Vasconcelos D.F.P., Silva F.R.P. Anti-diarrhoeal therapeutic potential and safety assessment of sulphated polysaccharide fraction from *Gracilaria intermedia* seaweed in mice. *Int J Biol Macromol* 2017; 97: 34–45.
- Sousa N.A.; Barros F.C.N.; Araujo T.S.L. et al. The efficacy of a sulphated polysaccharide fraction from *Hypnea musciformis* against diarrhea in rodents. *Int J Biol Macromol* 2016; 86: 865–875.
- Bezerra F.F., Lima G.C., de Sousa W.M. et al. Antidiarrheal activity of a novel sulfated polysaccharide from the red seaweed *Gracilaria cervicornis*. *J Ethnopharmacol* 2018; 224: 27–35.
- Costa D.S., Araujo T.S., Sousa N.A. et al. Sulfated polysaccharide isolated from the seaweed *Gracilaria caudata* exerts an antidiarrhoeal effect in rodents. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016; 118 (6): 440–448.
- Kreisl W.C., Liow J.S., Kimura N., Seneca N. et al. P-glycoprotein function at the blood-brain barrier in humans can be quantified with the substrate radiotracer 11 C-N-desmethyl-loperamide. *J Nucl Med* 2010; 51 (4): 559–566.

49. Fitton J.H. Therapies from fucoidan; multifunctional marine polymers. *Mar Drugs* 2011; 9 (10): 1731–1760.
50. Araújo I.W.F., Chaves H.V., Pacheco J.M. et al. Role of central opioid on the antinociceptive effect of sulfated polysaccharide from the red seaweed *Solieria Filiformis* in induced temporomandibular joint pain. *Int Immunopharmacol* 2017; 44: 160–167.
51. Agyes M.M. WHO global rotavirus surveillance network: a strategic review of the first 5 years, 2008–2012. *Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63 (29): 634–637.
52. Ahmed S.M. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2014; 14 (8): 725–730.
53. Witvrouw M., De Clercq E. Sulfated polysaccharides extracted from sea algal as potential antiviral drugs. *Gen Pharmacol* 1997; 29 (4): 497–511.
54. Damonte E.B., Matulewicz M.C., Cerezo A.S. Sulfated seaweed polysaccharides as antiviral agents. *Curt Med Chem* 2004; 11 (18): 2399–2419.
55. Anderson S.N., Schaller J.P., Mazer T.B., Kirchner S.J. Method for inhibition of rotavirus infection with carrageenan. Patent US 5658893. 19.08.1997.
56. Wang S., Wang W., Hao C., Yu Y. Antiviral activity against enterovirus 71 of sulfated rhamnan isolated from the green alga *Monostroma latissimum*. *Carbohydr Polym* 2018; 200: 43–53.
57. Maruyama H., Tanaka M., Inoue M., Hashimoto M. The suppressive effect of Mekabu fucoidan on an attachment of *Cryptosporidium parvum* oocysts to the intestinal epithelial cells in neonatal mice. *Life Sciences* 2007; 80 (8): 775–781.
58. Mmbaga B.T., Houpt E.R. *Cryptosporidium* and *Giardia* infections in children: a review. *Pediatr Clin Am* 2017; 64: 837–850.
59. Bessoff K., Sateriale A., Lee K.K., Huston C.D. Drug repurposing screen reveals FDA-approved inhibitors of human HMG-CoA reductase and isoprenoid synthesis that block *Cryptosporidium parvum* growth. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1804–1814.
60. Chavez M.A., White A.C.J. Novel treatment strategies and drugs in development for cryptosporidiosis. *Expert Rev Anti-Infect Ther* 2018; 16 (8): 655–661.
61. Deville C., Gharbi M., Dandrisse G., Peulen O. Study on the effects of laminarin a polysaccharide from seaweed, on gut characteristics. *J Sci Food Agric* 2007; 87 (9): 1717–1725.
62. Струсовская О.Г., Буюклинская О.В. Возможности использования ламинарина в медицине. Экология человека. — 2009. — № 11. — С. 33–36. / Strusovskaya O.G., Buiyuklinskaya O.V. Vozmozhnosti ispol'zovaniya laminarina v meditsine. *Ekologiya Cheloveka* 2009; 11: 33–36. [in Russian]
63. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Клименко К.А. и др. Способ лечения хронических воспалительных заболеваний толстого кишечника. Патент RU2431489C1. Дата публикации 20.10.2011. / Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Klimenko K.A. i dr. Sposob lecheniya khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevaniy tolstogo kishchechnika. Patent RU2431489S1. Data publikatsii 20.10.2011. [in Russian]
64. Esiringy F., Tugcu-Demiroz F., Acarturk F. et al. Investigation of the effect of intracolonic melatonin gel formulation on acetic acid-induced colitis. *Drug Deliv* 2016; 23 (7): 2318–2326.
65. Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E. et al. Expert consensus document: the international scientific association for probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement in the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14 (8): 491–502.
66. Sghir A., Gramet G., Suan A. et al. Quantification of bacterial groups within human fecal flora by oligonucleotide probe hybridization. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66: 2263–2266.
67. Chen X., Sun Y., Hu L. et al. *In vitro* prebiotic effects of seaweed polysaccharides. *J of Oceanology and Limnology* 2018; 36: 926–932.
68. Han R., Pang D., Wen L. et al. *In vitro* digestibility and prebiotic activities of a sulfated polysaccharide from *Gracillaria lemaneiformis*. *J Funct Foods* 2020; 64: 103652.
69. Berri M., Collen P.N. Green algal sulfated polysaccharides: a natural alternative to antibiotics via modulation of the intestinal immune response. 2 Int. Symposium on Alternatives to Antibiotics (ATA) 2016. Paris. France.
70. Tyagi S., Gupta P., Saini A.S. et al. The peroxisome proliferator-activated receptor: a family of nuclear receptors role in various diseases. *J Adv Pharm Technol Res* 2011; 2 (4): 236–240.
71. Xu X.R., Carrim N., Ni H. et al. Platelets and platelet adhesion molecules: novel mechanisms of thrombosis and antithrombotic therapies. *Thromb J* 2016; 14 (Suppl.1): 29.
72. Patel S. Therapeutic importance of sulfated polysaccharides from seaweeds: updating the recent findings. *Biotech* 2012; 2 (3): 171–185.
73. Jin W., Zhang W., Liang H. et al. The structure-activity relationship between algal polysaccharides and anti-complement activity. *Mar Drugs* 2016; 14 (1): 3.
74. Barbosa J. da Silva, Costa M.S.S.P., Rocha H.A.O. et al. *In vitro* immunostimulating activity of sulfated polysaccharides from *Caulerpa cupressoides* var. *Flabellata*. *Mar Drugs* 2019; 17 (2): 105.
75. Manlusok J.K.T., Hsieh C-L., Hsieh C-Y. et al. Pharmacologic application potentials of sulfated polysaccharide from marine algae. *Polymers (Basel)* 2019; 11 (7): 1163.
76. Park H.Y., Park H.M., Han M.H. et al. Anti-inflammatory effects of fucoidan through inhibition of NF- κ B, MAPK and Act activation in lipopolysaccharide-induced BV2 microglia cells. *Food Chem Toxicol* 2011; 49 (8): 1745–1752.
77. Wu G-J., Shiu S-M., Tsai G-J. et al. Anti-inflammatory activity of a sulfated polysaccharide from the brown alga *Sargassum cristaefolium*. *Food Hydrocol* 2016; 53: 16–23.
78. Sanjeeva K.K., Fernando I.P., Kim E.A. et al. Anti-inflammatory activity of a sulfated polysaccharide isolated from an enzymatic digest of brown seaweed *Sargassum horneri* in RAW264.7 cells. *Nutr Res Pract* 2017; 11 (1): 3–10.
79. Saraswati, Girivono P.E., Andarwulan N. et al. *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.
80. Matsumoto S., Nagaoka M., Hara T. et al. Fucoidan derived from *Cladosiphon okamuranus* Tokida ameliorates murine chronic colitis through the down-regulation of interleukin-6 production on colonic epithelial cells. *Clin Exp Immunol* 2004; 163 (3): 432–439.
81. Копачевская К.А., Молочный В.П. Состояние бактерицидной функции нейтрофильных лейкоцитов при острых кишечных инфекциях у детей. Дальневосточный мед журн. — 2015. — № 2. — С. 144–149. / Kopachevskaya K.A., Molochnyy V.P. Sostoyanie bakteritsidnoy funktsii neitrofil'nykh lejkotsitov pri ostrykh kishhechnykh infektsiyakh u detej. *Dal'nevostochny Med Zhurn* 2015; 2: 144–149.
82. Aisaka K., Yokoyama T., Matsuo K. Structural characteristics and antioxidant activities of fucoidans from five brown seaweeds. *J. of Applied Glycoscience* 2016; 63 (2): 31–37.
83. Presa F.B., Marques M.L.M., Rocha H.A.O. The protective role of sulfated polysaccharides from green seaweed *Ulva lactuca* in cells exposed to oxidative damage. *Mar Drugs* 2018; 16 (4): 135.
84. Walsh A.M., Sweeney T., O'Shea C.J. et al. Effect of supplementing dietary laminarin and fucoidan on intestinal morphology and the immune gene expression in the weaned pig. *J Anim Sci* 2013; 90 (Suppl 4): 284–286.
85. Corino C., Modina S.C., Giancamillo A.D. et al. Seaweeds in pig nutrition. *Animals* 2019; 9: 1126.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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

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

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

Гусева Людмила Григорьевна — главный врач Медицинского объединения ДВО РАН, Владивосток

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