

## ОБЗОРЫ

УДК 577.114: 582.232: 578.825.11

©Коллектив авторов

### АНТИВИРУСНОЕ ДЕЙСТВИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ МОРСКИХ ВОДОРΟΣЛЕЙ ПРИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Н.Н. Беседнова<sup>1\*</sup>, И.Д. Макаренкова<sup>1</sup>, Т.Н. Звягинцева<sup>2</sup>, Т.И. Имбс<sup>2</sup>, Л.М. Сомова<sup>1</sup>, Т.С. Запорожец<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова, Владивосток, ул. Сельская, 1; тел.: (423)244-14-38; эл. почта: besednoff\_lev@mail.ru

<sup>2</sup>Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова, Дальневосточное отделение Российской академии наук, Владивосток

Обобщены результаты исследований действия сульфатированных полисахаридов из морских водорослей на вирусы герпеса и течение герпесвирусных инфекций. Актуальность этой проблемы определяется широким распространением вирусов герпеса, способных пожизненно персистировать в организме человека, обладающих высокой степенью иммунной мимикрии и резистентностью к противовирусным препаратам. Широкий спектр физиологического действия сульфатированных полисахаридов – агонистов рецепторов клеток врожденного и адаптивного иммунитета, обладающих выраженной противовирусной, антиоксидантной и противовоспалительной активностью, открывают возможность их использования для создания фармакологических субстанций и лекарственных средств нового поколения с ассоциированной активностью для лечения герпесвирусных инфекций.

**Ключевые слова:** сульфатированные полисахариды, фукоиданы, вирусы герпеса, противовирусная активность

DOI 10.18097/PBMC20166203217

## ВВЕДЕНИЕ

ДНК-содержащие вирусы, относящиеся к семейству *Herpesviridae*, широко распространены в природе. Они способны вызывать заболевания не только у человека, но и у различных видов животных. Известно более 100 вирусов герпеса (ВГ), 8 из которых патогенны для человека (вирусы простого герпеса 1 и 2 типов – HSV-1 и HSV-2, *Varicella zoster* – вирус опоясывающего лишая, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус – HCMV, вирус герпеса человека 6, 7 и 8 типов). Свыше 90% населения мира инфицировано ВГ, а у 20-35% развиваются полиморфные клинические проявления.

Лечение хронических, часто рецидивирующих форм герпесвирусной инфекции, характеризующейся острыми воспалительными проявлениями, разнообразием клинической картины, а также торпидностью к стандартной противовирусной терапии, представляет значительные трудности. Большой проблемой для человечества являются практически все герпесвирусные инфекции.

Широкое распространение вирусов герпеса объясняется их способностью проникать практически во все типы клеток хозяина, что обусловлено взаимодействием вирусного гликопротеина с самыми различными рецепторами поверхности клеток.

В связи с этим актуальной задачей химиотерапии в настоящее время остается разработка способов фармакологического контроля герпесвирусных инфекций. Особое значение при этом приобретает поиск безвредных и эффективных соединений, избирательно и специфически подавляющих адсорбцию и репродукцию вирусных частиц и сочетающих

в себе противовирусное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие.

## 1. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ ВИРУСОВ ГЕРПЕСА В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

ВГ – нейротропные вирусы, способные пожизненно персистировать в сенсорных нейронах организма человека, реплицироваться в эпителиальных клетках во время первичной инфекции и реактивации [1], и вызывать заболевания с многообразными клиническими проявлениями от лабиального герпеса до менингита и энцефалита [2, 3]. Они проявляют чрезвычайно высокую степень иммунной мимикрии – адаптации к иммунной системе хозяина. В условиях ослабления иммунитета бессимптомное инфицирование может очень быстро смениться манифестацией инфекции.

Сложность герпесвирусной инфекции определяется также различными механизмами проникновения вирусов в клетки [3, 4], внутриклеточным паразитированием, многократным реинфицированием организма новыми штаммами, при котором возможно одновременное сосуществование в организме нескольких типов вирусов, переходом заболевания в активную форму при нарушении динамического равновесия между иммунным гомеостазом и вирусами [5]. Особенно тяжело (с осложнениями и генерализацией процесса) герпетическая инфекция протекает у лиц с иммунодепрессией, в связи с чем вирусы герпеса фактически являются маркерами иммунодефицитного состояния и могут стать причиной смерти у таких пациентов. Описаны многочисленные способы,

\* - адресат для переписки

при помощи которых вирусы герпеса ускользают от иммунологического контроля [3]. Например, цитомегаловирус подавляет экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) I и II класса, что минимизирует способность инфицированных антигенпредставляющих клеток представлять вирусные пептиды Т-лимфоцитам [6, 7].

В распознавании консервативных молекул, свойственных патогенным микроорганизмам, в том числе вирусам, участвуют Toll-рецепторы (TLRs) [8]. Так, вирус простого герпеса активизирует TLR-зависимые и независимые пути активации NF-κB (TLR2, TLR3, TLR9 и др.) [9]. Поэтому одной из стратегий поведения вирусов герпеса в инфицированной клетке является искажение и ослабление сигналов, идущих с TLRs, блокирование ключевых процессов иммунного ответа и нарушение кооперации между клетками [6].

Взаимодействие вируса с клеткой начинается с процесса адсорбции с помощью специальных белков капсида или суперкапсида, функцией

которых является узнавание и взаимодействие со специфическими клеточными рецепторами [10]. Белковая оболочка капсида вируса герпеса содержит 22 протеина и окружает ДНК, образуя с ней нуклеокапсид. Снаружи вирусная частица покрыта суперкапсидом – двухслойной мембраноподобной оболочкой, которая содержит 16 мембранных белков, 12 из которых являются гликопротеинами. Между внешней мембраноподобной структурой и нуклеокапсидом находится тегумент – волокнистая оболочка белковой природы. Наибольшее значение для проникновения ВГ имеют 6 гликопротеинов возбудителя – gB, gC, gD, gH, gK и gL. Однако только 4 из них (gB, gD, gH и gL) необходимы для обеспечения прикрепления вируса к плазматической мембране клетки хозяина [11, 12]. Далее вирусы освобождаются от капсида с последующим внедрением вирусной ДНК в ядро клетки, где происходит образование, созревание и последующее отпочковывание новых вирионов (рис. 1). В состав оболочки вируса, его капсида и ДНК входят аминокислоты, белки, липопротеиды, нуклеозиды

## Стадии репродукции вируса



Рисунок 1. Жизненный цикл вируса герпеса.

клетки-хозяина. По мере истощения внутриклеточных резервов эти молекулы поступают в инфицированную клетку из межклеточных пространств. После острой первичной инфекции вирусы пожизненно персистируют в организме человека, проявляя высокую степень адаптации к его иммунной системе [13]. Экспрессия определённых групп вирусных генов и наработка кодируемых ими белков, которые и определяют жизненный цикл вируса в клетках хозяина, приводят к изменению фенотипических свойств последних, то есть к трансформации. Трансформация клеток вызывает развитие определенных иммунопатологических реакций, направленных против собственного организма и приводящих к вирусиндуцированной иммуносупрессии и длительной персистенции вируса в организме человека. В клетках хозяина они переходят в латентное состояние. При этом нарушается полный репродуктивный цикл вируса, который находится в клетках хозяина в виде субвирусных структур.

## 2. АНТИГЕРПЕСНАЯ АКТИВНОСТЬ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ ВОДОРΟΣЛЕЙ

Несмотря на наличие значительного числа антигерпетических препаратов, эта инфекция до сих пор остается плохо контролируемой, что обусловлено генотипическими особенностями возбудителя, длительной персистенцией вируса в организме, избеганием действия иммунной системы, а также формированием штаммов, устойчивых к противовирусным препаратам. По-видимому, максимальный клинический эффект может быть получен только при рациональной комплексной терапии (антивирусной, противовоспалительной, иммуномодулирующей) с использованием лекарственных средств, обладающих различным механизмом действия.

В настоящем обзоре представлены современные сведения о потенциальных противовирусных средствах нового поколения – сульфатированных полисахаридах (СПС) из бурых, красных и зелёных морских водорослей. СПС представляют собой обширный класс биополимеров, содержание и структура которых варьируют в зависимости от вида водоросли, места её произрастания, сезона сбора и многих других факторов [14].

Согласно данным литературы, СПС (фукоиданы, галактофуканы, декстрансульфаты, каррагинаны, сульфатированные хитозаны, синтетические поливинил- и полиэтиленсульфаты) обладают противовирусной активностью по отношению не только к вирусам семейства *Herpesviridae*, но и к другим вирусам – возбудителям гепатита С, гриппа, клещевого энцефалита, болезни Ньюкаста, геморрагической лихорадки с почечным синдромом, ВИЧ, вируса лихорадки Денге и др. [15-21].

В связи со значительным числом данных об эффективности СПС при герпесвирусной инфекции, целью настоящей работы был анализ существующих

представлений о характере действия полисахаридов морских водорослей на ВГ, их взаимодействии с клетками хозяина, а также определение патогенетических мишеней для этих биологически активных веществ при герпесвирусной инфекции.

Известно, что в организме человека наиболее распространенными гетерополисахаридами являются гликозаминогликаны – отрицательно заряженные длинные неразветвленные полимерные полисахариды, состоящие из повторяющихся единиц дисахаридов [22]. Связывание гликозаминов с различными лигандами приводит к посттрансляционным модификациям, обеспечивающим миграцию клеток, их пролиферацию, дифференцировку и т.д. Среди гликозаминогликанов, особенно интересен класс гепарин/гепарансульфатов, присутствующих в базальных мембранах, во внеклеточном матриксе, а также на поверхности клеток в составе мембран, которые способны специфически взаимодействовать с макромолекулами внеклеточного матрикса (фибронектин, ламинин), ферментами и обширным классом гепарин-связывающих молекул (факторы роста, хемокины) [22]. Миметики гликозаминогликанов, в том числе и гепарин/гепарансульфаты, связываясь с другими макромолекулами, обеспечивают широкий спектр биологических эффектов и модулируют влияние многих сигнальных молекул на клетку [23]. Природными миметиками гепарансульфатов являются сульфатированные полисахариды морских водорослей. Фукоиданы, каррагинаны могут имитировать действие эндогенных факторов и регулировать функции систем макроорганизма через ключевые рецепторы клеток и ферментов. В связи с этим СПС обладают способностью связываться с различными рецепторами на поверхности клетки хозяина и конкурировать с герпесвирусами за гликопротеиновые рецепторы [24].

Многочисленные исследования последнего десятилетия посвящены изучению противовирусной активности СПС из красных, зеленых и бурых водорослей по отношению к вирусам HSV-1 и HSV-2 типов [25-31]. Получены данные о действии СПС преимущественно на **стадию прикрепления ВГ к клеткам хозяина**. Это связано с тем, что все вирусы используют цепи гепарансульфата (HS) на поверхности клеток, а сульфатированные полисахариды блокируют цепи HS, препятствуя адсорбции вирусных частиц [32-35]. Кроме того, СПС тормозят образование синцития [36-38], а также прикрепление вирусов к клеточной поверхности за счёт своего отрицательного заряда [39]. Таким образом, СПС способны препятствовать адгезии ВГ **как путём воздействия на вирус, так и на клетку**. Montanha и соавт. [29] в экспериментах *in vitro* показали, что каррагинаны из красных водорослей *Gigartina acicularis* и *Euchema denticulatum* подавляют адгезию и репликацию HSV-1, препятствуя синтезу вирусной ДНК, но практически не действуют на безоболочечный *Poliovirus*. Так, величина ID<sub>50</sub> (доза, вызывающая 50% ингибирование) каррагинана из водоросли *G. acicularis* по отношению к HSV-1 составила 0,0027 мг/мл, а SI (индекс селективности: отношение CC<sub>50</sub> –

цитотоксической концентрации к ID<sub>50</sub>) >545 и >32 соответственно. Авторы показали, что антивирусная активность каррагинанов связана с видом водоросли. Значение ID<sub>50</sub> по отношению к HSV-1 каррагинана из водоросли *G. acicularis* составило 0,0027 мг/мл, в то время как тот же показатель для каррагинана из водоросли *E. denticulatum* был равен 0,026 мг/мл, а SI – >545 и >71 соответственно по сравнению с показателями контроля. Снижение титра вируса (МОИ – множественность инфицирования 0,01) под действием каррагинана из водоросли *G. acicularis* составило 0,9±0,25 log10 при предварительной обработке вируса и 1,9±0,25 log10 после одного цикла репликации возбудителя по сравнению с показателями контроля.

Адсорбцию вируса можно ингибировать, насыщая вирусный гликопротеин сульфатированным олигосахаридом, полученным путём ферментативной трансформации гепарина [40, 41]. Есть данные о противовирусном действии каррагинанов и фукоиданов по отношению и к безоболочечным вирусам папилломы человека [42, 43].

В исследованиях *in vitro* на клетках Vero установлено, что фукоидан, полученный из водоросли *Stoechospermum marginatum*, обладает ингибирующей активностью в отношении адсорбции HSV-1, но не оказывает прямого инактивирующего действия на вирионы, а СПС из водоросли *Grateloupia indica* оказывают ингибирующее действие на прикрепление вирусов HSV-1 и HSV-2 только при внесении их в культуру клеток в течение периода адсорбции [44]. Антиадсорбционным действием против HSV-1 обладали фракции фукоиданов, выделенные из *Leathesia difformis* и каррагинаны из красной водоросли *Gigartina scottsbergii* [45].

Представляют интерес материалы о селективных ингибиторах HSV-1 и HSV-2. По данным Adhigari и соавт., сульфатированный фукоидан из бурой водоросли *Stoechospermum marginatum* обладал антивирусной активностью в культуре клеток Vero в течение всего периода адсорбции возбудителя к клеткам, но не оказывал прямого инактивирующего эффекта в вирулицидном тесте. Уровень эффективной антивирусной концентрации EC<sub>50</sub> был в пределах 0,63-10 мкг/мл [13].

Кислый полисахарид ностофлан, выделенный из почвенных цианобактерий *Nostoc flagelliforme*, селективно ингибировал процесс адсорбции HSV-1, HSV-2, HCMV, а также вируса гриппа А, но не влиял на дальнейшее проникновение вируса в клетки и не действовал на аденовирусы и вирус Коксаки. Индекс селективности был равен 13. Структура ностофлана, установленная химическими и физико-химическими методами, включает два типа углеводных последовательностей: →4)-beta-D-Glcp-(1→4)-D-Xylp-(1→ и →4)-[beta-D-GlcAp-(1→6)-]-beta-D-Glcp-(1→4)-D-Galp-(1→ и →4)-beta-D-Glcp-(1→4)-D-Xylp-(1→ и →4)-[beta-D-GlcAp-(1→6)-]-beta-D-Glcp-(1→4)-D-Galp-(1→). Ностофлан проявлял активность только по отношению к оболочечным вирусам, которые связываются с углеводными рецепторами клетки. При этом ностофлан не обладал

антитромбиновой активностью. Авторы рекомендуют ностофлан как потенциальный антигерпесный агент и обращают внимание на выраженный антивирусный эффект соединения, в котором отсутствуют сульфатные группы [46, 47].

Умеренное ингибирующее действие на HSV-1 установлено для некоторых полисахаридов из бурой водоросли *Dictyota dichotoma*: галактофукоанов и фракций с высоким содержанием ксиломаннана [48].

СПС из микроводоросли *Spirulina platensis* подавляли репликацию некоторых ВГ (HSV-1, HCMV) в культуре Т-клеток человека, моноцитов периферической крови, а также клеток Лангерганса [49].

Есть достаточно много сведений о влиянии СПС не только на стадию адсорбции, но и на стадию **репликации** ВГ. В исследовании Lee и соавт. ингибирующее действие проявляли 11 СПС из десяти видов зеленых водорослей и 4-х синтетических сульфатированных ксиланов на процессы адсорбции и репликации вируса *Herpes simplex* [33]. Аналогичным действием на вирус простого герпеса обладали фукоиданы из водорослей *Sargassum horneri* и *Sargassum patens*. Фукоиданы подавляли репликацию вируса в низких концентрациях, а в высоких концентрациях обладали вирулицидной активностью. Сульфатированный полисахарид из водоросли *Sargassum patens* ингибировал адсорбцию HSV-2, а также проявлял вирулицидное действие (45,1%) в высоких концентрациях (≥12,5 мкг/мл) [50]. Данный СПС оказывал дозозависимое действие как на ацикловир-чувствительные, так и ацикловир-резистентные штаммы возбудителя (50% ингибирующая концентрация составляла 1,5-5,3 мкг/мл), а в дозах 0,78-12,5 мкг/мл полисахарид подавлял репликацию HSV-2 в 38,5-96% клеток.

Фукоидан, выделенный из бурой водоросли *Undaria pinnatifida*, селективно ингибировал репликации HSV-1 [37]. В экспериментах *in vivo* пероральное применение фукоидана защищало мышей от инфекции, вызванной этим возбудителем [37].

Способностью к прямому вирулицидному действию обладают и каррагинаны – СПС красной водоросли *G. skottsbergii*. На модели летальной генитальной инфекции мышей, зараженных HSV-2, было показано, что раствор λ-каррагинана (10 мг/мл), введенный интравагинально до заражения, защищал от гибели 9 из 10 животных по сравнению с контрольной группой. Кроме того, отмечена полная блокада вируса в вагинальном секрете. Если же первое введение (до инфицирования) подкреплялось второй дозой через 2 ч после инфицирования, полная защита от гибели наблюдалась даже в том случае, когда профилактическое введение полисахарида имело место за 60 мин до инфицирования. Вирулицидное действие каррагинана, который связывается напрямую с HSV, по-видимому, обуславливает его выраженный протективный эффект [39, 43, 51].

Прямой ингибирующий эффект на репликацию HSV-1 в клетках Vero установлен для СПС,

выделенных из красных водорослей *Sphaerococcus coronopifolius* и *Boergeseniella thuyoides*, которые характеризовались как  $\lambda$ -каррагинаны [52]. При этом ЕС<sub>50</sub> полисахаридов составляла 4,1 мкг/мл и 17,2 мкг/мл соответственно.

### 3. СВЯЗЬ СТРУКТУРЫ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ С ПРОЯВЛЕНИЕМ АНТИГЕРПЕСНОЙ АКТИВНОСТИ

Важной структурной характеристикой для проявления антигерпесной активности является степень сульфатирования полисахарида. Ранее было показано, что антигерпесная активность полисахаридов, таких как спинулан, агаран, фукан, ксилломаннан и их десульфатированных и сверхсульфатированных производных зависит от степени их сульфатирования [13, 44, 53-55]. На основании этих исследований было сделано предположение, что высоко заряженные молекулы полисахарида препятствуют взаимодействию положительно заряженной области гликопротеина вируса с отрицательно заряженными цепями HS гликопротеина рецептора клеточной поверхности [35]. Недавние работы подтверждают это предположение. Так, Кармакар и соавт. [56] выделили из бурой водоросли *Padina tetrostromatica* сульфатированный фукоидан, из которого были получены производные: дополнительно сульфатированные образцы (S1-S3) и десульфатированный фукоидан (S-D). Наиболее высокоактивным в отношении HSV оказался образец (S3) с самым высоким содержанием сульфатных групп. При этом высокосульфатированные образцы были более эффективны, чем референсный препарат гепарин. Соединение S3 обладало высоким противовирусным эффектом по отношению к ацикловир-резистентному штамму HSV-1 со значением IC<sub>50</sub>=0,60±0,14 мкг/мл. Кроме того образец S3 был активен в отношении синтициального штамма HSV-1 (IC<sub>50</sub>=0,92±0,05 мкг/мл). Авторы обнаружили также, что соединение S3 было эффективным только в том случае, если клетки обрабатывали в период адсорбции вируса. При добавлении полисахарида после окончания адсорбции ингибирующего действия не наблюдалось [56].

Из бурой водоросли *Padina pavonia* того же семейства выделен нейтральный полисахарид P-1 и сульфатированный гетерополисахарид P-2 [57]. Последний обладал противовирусной активностью по отношению к HSV. Из P-2 при помощи хроматографии были получены две фракции – ESP-1 и ESP-2 с молекулярной массой 160 кДа и 85 кДа, соответственно. Авторы считают, что противовирусная активность СПС увеличивается с ростом молекулярной массы и степенью сульфатирования. Наибольшей противовирусной активностью по отношению к HSV и HAV обладал высокосульфатированный ESP-1; ингибирующий эффект этого полисахарида в концентрации 20 мкг/мл составил в обоих случаях более 70%. Полисахарид ESP-1 построен, в основном, из остатков фукозы и галактозы и отличался высоким содержанием сульфатных

групп и молекулярной массой по сравнению с фракцией ESP-2. По мнению авторов, дальнейшие исследования следует сосредоточить на изучении влияния на противовирусную активность распределения сульфатных групп вдоль полимерной цепи и конформационной гибкости этой цепи, которая может принимать определённый вид, и в случае необходимости образовывать комплекс полисахарид-вирус [57].

Ghosh и соавт. установили, что десульфатирование ксилломаннана из красной водоросли *Sebdenia polydactyla* приводило к потере противовирусной активности, тогда как его производные, обогащенные сульфатными группами, обладали противовирусной активностью по отношению к HSV-1, были нетоксичны в дозе 1000 мкг/мл, а величина IC<sub>50</sub> (концентрация, вызывающая 50% ингибирование) сульфатированных производных была в пределах 0,35-2,8 мкг/мл [58].

Помимо сульфатных групп в создание полианионного заряда фукоидана могут вносить вклад карбоксильные группы уроновых кислот. Уроновые кислоты идентифицированы в составе молекул ряда гетерогенных фукоиданов (уронофуканов). Однако вклад этих анионных групп в проявляемой полисахаридом противовирусной активности не равнозначен. Как показали выше приведенные примеры, в большинстве случаев, высокая степень сульфатирования полисахаридов положительно коррелирует с проявляемой ими противовирусной активностью. По мнению авторов, сульфатированные полисахариды с содержанием сульфата выше 20% обладают противовирусной активностью [35], в то время как наличие остатков уроновых кислот в составе молекулы полисахарида не всегда способствует проявлению этой активности. Так, фракция уронофукана из *Adenocystis utricularis* (5-12% сульфата и 22-42% остатков глюкуроновой кислоты) проявляла очень низкую противовирусную активность по отношению к HSV1 и HSV-2, в то время как фракция галактофукана (21-24% сульфата и 22-42% остатков глюкуроновой кислоты), выделенная из этой же водоросли, обладала выраженным противовирусным действием (значения IC<sub>50</sub> составили 0,28-0,87 мкг/мл и 0,52-1,36 мкг/мл по отношению к HSV-1 и HSV-2 соответственно) [59]. Сульфатированный галактофукан из *U. pinnatifida*, с низким содержанием сульфата и высоким содержанием остатков глюкуроновой кислоты, был неактивным по отношению к HSV-1, HSV-2 и HCMV (значения IC<sub>50</sub> 4,6 мкг/мл, 1,0 мкг/мл и 4,0 мкг/мл соответственно) [60].

Bandyopadhyay и соавт. исследовали противовирусную активность двух полисахаридов из бурой водоросли *Sphacelaria indica* [61]. Один из них – альгинат с молекулярной массой 21 кДа, содержащий 41% остатков гулуруновой и 59% маннуруновой кислот. Величина IC<sub>50</sub> по отношению к HSV-1 составляла 0,6-10 мкг/мл, а 50% токсическая концентрация была ≥1000 мкг/мл. Молекулярная масса второго полисахарида – ксилоталактофукана составила 26 кДа; соединение содержало (1→3)-связанные  $\alpha$ -L-фуко- и  $\beta$ -D-галактопиранозильные остатки.

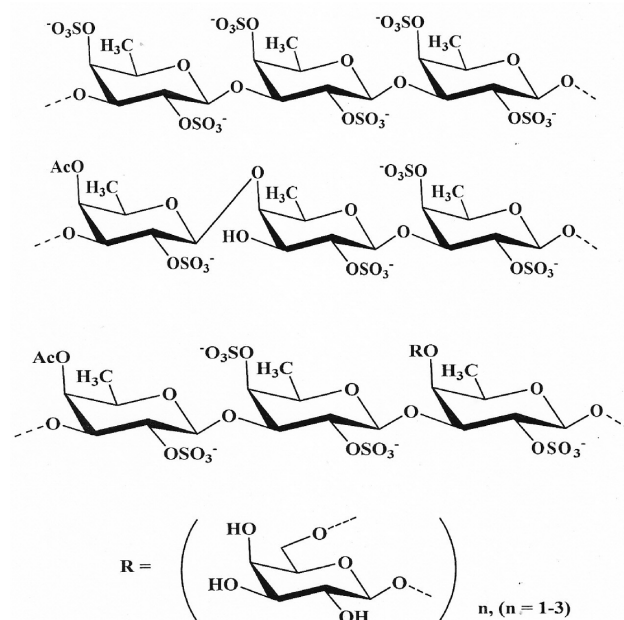
50% токсическая концентрация полисахарида составила 200 мкг/мл. Кроме того, полисахарид имел необычно низкое содержание сульфата (4%). 50% вирусингибирующая концентрация альгината и ксилоталактофукана была равна 0,65 мкг/мл и 1,3 мкг/мл соответственно. Исследованные полисахариды оказывали противовирусное действие путём прямого взаимодействия с вирусными частицами, блокируя структуры вируса, которые необходимы возбудителю для адсорбции к клеткам хозяина [61].

Lee и соавт. выделили три полисахарида из бурой водоросли *Sargassum trichophyllum*: ламинаран, альгинат и фукоидан [62]. Альгинат отличался высоким содержанием маннуроновой кислоты (M/G=1,88). Фукоидан состоял из фукозы (79,1 моль%) и галактозы (19,9 моль%), сульфаты составляли 25,5%. Антивирусной активностью по отношению к HSV-2, обладал только фукоидан [62]. Из *Padina tetrostromatica* помимо сульфатированного фукана с противогерпесной активностью, был выделен альгинат, обогащённый остатками гулуруновой кислоты, который тоже проявлял противовирусную активность [56]. По всей видимости, природа моносахарида также играет определённую роль в проявлении полисахаридом противогерпесной активности. Возможно, присутствие в полисахариде остатков глюкуроновой и маннуроновой кислот снижает, а гулуруновой увеличивает его противовирусную активность.

Следует отметить, что наличие анионных групп является необходимым, но не единственным условием для проявления антивирусного действия СПС. Так, λ-каррагинан, содержащий значительное количество сульфатных групп, проявлял более низкую активность, а полисахариды с низкой степенью сульфатирования и высоким содержанием остатков 3,6-ангидрогалактозы обладали выраженным антивирусным действием. Важным фактором, влияющим на противовирусную активность, является длина полисахаридной цепи. Вирулицидное действие каррагинана увеличивалось с возрастанием молекулярной массы соединения до 100 кДа, после чего вирулицидный эффект снижался. В ряде работ показано, что фукоиданы и каррагинаны с большой молекулярной массой были более активны против HSV-2, чем низкомолекулярные полисахариды [63-65]. Предполагается, что длинноцепочечный полисахарид с большей вероятностью может распознать и взаимодействовать с многочисленными копиями белков вируса. Однако в некоторых случаях СПС с низкой молекулярной массой проявляют высокую противовирусную активность. Это наблюдается в тех случаях, когда в соединении имеет место высокое содержание сульфатных групп. Предполагается, что низкомолекулярные компоненты полисахаридов предотвращают распространение вирусов от клетки к клетке более эффективно, чем высокомолекулярные [63, 66].

Таким образом, антивирусное действие СПС, так же, как и другие биологические активности, зависит от их структуры [35]. Для проявления противовирусной активности полисахаридная

макромолекула, по-видимому, должна иметь необходимую минимальную плотность заряда, которая создается за счёт как сульфат-, так и карбоксил-ионов, а также оптимальную длину полимерной цепи. Следует отметить, что структура водорослевых сульфатированных полисахаридов очень разнообразна и зависит от вида водоросли, её репродуктивного статуса и других абиотических факторов. Фактически каждый новый полисахарид, выделенный из водорослей, является новым веществом, в молекуле которого есть уникальные структурные элементы. Именно поэтому установление тонкой структуры фукоиданов, равно как и выяснение взаимосвязи структура/функция этих полисахаридов, является чрезвычайно сложной задачей. Наиболее часто встречающиеся в фукоиданах из бурых водорослей структурные фрагменты приведены на рисунке 2 [67], а противовирусное действие сульфатированных полисахаридов представлено в таблице.



**Рисунок 2.** Фрагменты структуры фукоиданов, выделенных из различных бурых водорослей.

Достаточно много исследований проведено с экстрактами водорослей в качестве противовирусных средств [68]. Водные экстракты бурой морской водоросли *Cystoseira myrica* обладали протективной активностью, обусловленной не только ингибированием прикрепления HSV-1 к клеткам, но и действием на репликацию возбудителя [69].

Полисахаридные экстракты водорослей *U. pinnatifida*, *Splachnidium rugosum*, *Gigartina atropurpurea* и *Plocamium cartilagineum* оказывали прямое действие на HSV-1 и HSV-2. Их вирулицидное действие проявлялось в очень низких концентрациях, но только в случае добавления в течение первого часа после инфицирования клеток вирусом. Ни один из экстрактов не оказывал токсического действия на культуру клеток [70].

Таблица. Противовирусное действие сульфатированных полисахаридов, выделенных из различных источников

Источник полисахарида	Полисахарид	Механизм действия	Ссылка
<i>Stoechospermum marginatum</i> (бурая водоросль)	Сульфатированный фукан	Селективный ингибитор адсорбции	[13]
<i>Gigartina acicularis</i> , <i>Euchema denticulatum</i> (красные водоросли)	Каррагинан ( $\lambda$ - и $\iota$ -семейства) Каррагинан ( $\iota$ -семейство)	Ингибирование адсорбции и репликации HSV-1	[29]
<i>Gigartina skottsbergii</i> (красная водоросль)	Каррагинаны ( $\lambda$ -, $\mu$ / $\nu$ -, и $\kappa$ / $\iota$ -семейства)	Блокада цепей HS, ингибирование адсорбции и репликации вирусов (HSV-1, HSV-2)	[32]
<i>Enteromorpha compressa</i> , <i>Monostroma nitidum</i> , <i>Caulerpa brachypus</i> , <i>Caulerpa okamurai</i> , <i>Caulerpa scapelliformis</i> , <i>Chaetomorpha crassa</i> , <i>Chaetomorpha spiralis</i> , <i>Codium adhaerens</i> , <i>Codium fragile</i> , <i>Codium latum</i> (зелёные водоросли)	Сульфатированные полисахариды (11)	Ингибирование адсорбции и репликации HSV-1	[33]
<i>Undaria pinnatifida</i> (бурая водоросль)	Фукоидан	Селективный ингибитор репликации HSV-1	[37]
<i>Undaria pinnatifida</i> (бурая водоросль)	Галактофукан	Ингибирование адсорбции	[38]
<i>Gigartina skottsbergii</i> (красная водоросль)	$\mu$ / $\nu$ -каррагинаны	Ингибирование адсорбции вирусов (HSV-1, HSV-2)	[39]
Гепарин	Сульфатированный олигосахарид	Ингибирование адсорбции	[40]
Коммерческий препарат	Каррагинан	Ингибирование адсорбции	[43]
<i>Grateloupia indica</i> (красная водоросль)	Сульфатированный галактан (полисахаридная фракция водного экстракта)	Ингибирование адсорбции	[44]
<i>Gigartina skottsbergii</i> (красная водоросль)	Каррагинаны ( $\lambda$ - и $\kappa$ / $\iota$ -семейства)	Ингибирование адсорбции	[45]
<i>Nostoc flagelliforme</i> (сине-зелёная водоросль)	Кислый полисахарид ностофлан	Селективный ингибитор адсорбции HSV-2	[46, 47]
<i>Dictyota dichotoma</i> (бурая водоросль)	Галактофукан, фракция с высоким содержанием ксиломаннана	Ингибирование адсорбции	[48]
<i>Spirulina platensis</i> (сине-зелёная водоросль)	Сульфатированный полисахарид спироулан	Подавление репликации	[49]
<i>Sargassum patens</i> Agardh ( <i>Sargassaceae</i> ) (бурые водоросли)	Фукоиданы	Ингибирование адсорбции и репликации HSV-1, вирулицидное действие	[50]
<i>Sphaerococcus coronopifolius</i> <i>Boergesenella thuyoides</i> (красные водоросли)	Сульфатированные полисахариды	Вирулицидное действие	[51]
<i>Gigartina skottsbergii</i> (красная водоросль)	$\lambda$ -каррагинан	Вирулицидное действие	[52]
<i>Gracilaria corticata</i> (красная водоросль)	Галактофукан-содержащая фракция и сульфатированные дериваты	Ингибирование адсорбции	[53]
<i>Spirulina platensis</i> (сине-зелёная водоросль)	Спироулан	Ингибирование адсорбции и пенетрации HSV-1	[54]
<i>Scinaia hetai</i> (красная водоросль)	Сульфатированный ксиломаннан	Ингибирование адсорбции, вирулицидное действие	[55]
<i>Padina tetrastrum</i> (бурая водоросль)	Сульфатированный фукан	Ингибирование адсорбции вирусов (HSV-1, HSV-2)	[56]
<i>Padina pavonia</i> (бурая водоросль)	Сульфатированный гетерополисахарид	Ингибирование репликации	[57]
<i>Sebdenia polydactyla</i> (красная водоросль)	Киломаннан	Вирулицидное действие	[58]
<i>Adenocystis utricularis</i> (бурая водоросль)	Фукоидан	Ингибирование адсорбции	[59]
<i>Sphacelaria indica</i> (бурая водоросль)	Ксилогалактофукан	Ингибирование репликации	[61]

Противовирусная активность экстрактов по отношению к HSV-1 и HSV-2 зависит от вида водоросли. Экстракты водоросли *Lobophora variegata* и *Hydroclathrus clathratus* обладали более высокой активностью, чем экстракты других водорослей [71]. При этом экстракты, подавлявшие размножение HSV-1 и HSV-2, характеризовались очень низкой токсичностью. Водная экстракция применяется для извлечения из водоросли фукоидана. По-видимому, активность водных экстрактов обусловлена присутствием этого полисахарида, который обладает антивирусным дозозависимым действием по отношению к различным штаммам HSV, в том числе к ациклови́ррезистентному штамму HI-3.

В клинических условиях Соорег и соавт. [72] исследовали действие экстракта GFS из бурой водоросли *U. pinnatifida*, (капсулы Marine Resources Pty Ltd) на больных острой и латентной формой герпесвирусной инфекции. Под наблюдением находились 17 пациентов с острой герпесвирусной инфекцией, которые в этот период не принимали никаких противовирусных препаратов. Продолжительность исследования составляла от 1 месяца до 24 месяцев. Пациенты с активным инфекционным процессом получали по 4 капсулы GFS в сутки в течение 10 дней (терапевтическая доза). Шесть пациентов с латентной вирусной инфекцией HSV-1 или HSV-2 получали по две капсулы в день (поддерживающая доза). В результате все пациенты отметили значительно более быстрое ослабление и полное исчезновение симптомов по сравнению с лицами, получавшими традиционную противовирусную терапию [72]. У больных с латентной формой в течение периода исследования рецидивов заболевания не было. Неблагоприятные побочные эффекты отсутствовали. В некоторых случаях снижалась интенсивность боли. Авторы особо отмечают ингибирование симптомов в случаях резистентного к лечению генитального герпеса, вызванного HSV-2. Поскольку таким пациентам приходится в течение длительного времени принимать средства, обладающие рядом побочных эффектов, в частности, ацикловир, выбор альтернативного нетоксичного средства, как считают авторы, является предпочтительным. Значительную роль в улучшении состояния пациентов играет и иммуностимулирующая активность GSF, которая была оценена по уровню его митогенной активности по отношению к Т-лимфоцитам [72]. Отмечается, что благодаря пероральному применению GSF в иммунный ответ вовлекается лимфоидная ткань кишечника (Пейеровы бляшки и солитарные фолликулы). На наш взгляд, это достаточно интересное исследование открывает перспективы использования полисахаридов и экстрактов водорослей в лечении герпесвирусных инфекций, для чего следует провести серьезные клинические испытания. В настоящее время во многих странах уже используют СПС водорослей (каррагинаны, фукоиданы и т.д.) – аналоги биологически активных добавок, применяемых в России, для купирования симптомов, сопровождающих герпесвирусные инфекции.

#### 4. ДЕЙСТВИЕ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ ВОДОРΟΣЛЕЙ ПРИ ГЕНИТАЛЬНОЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Одной из частых форм герпетической инфекции, передающейся преимущественно половым путём и являющейся наиболее частой причиной язвенных поражений половых органов, является генитальный герпес, возбудителем которого в 70-80% случаев является HSV-1, в 20-30% – HSV-2. Распространение этого тяжёлого заболевания неуклонно растёт, что в числе прочих причин обусловлено устойчивостью возбудителя к существующим методам лечения и отсутствием высокоэффективной профилактики. Генитальный герпес может быть причиной синдрома потери плода, врождённых уродств и привычных выкидышей, а в 10% случаев является причиной депрессий и суицидов [73].

В 80-90-х годах прошлого века в литературе появились сообщения о создании на основе каррагинана геля Carraguard для лечения вирусных заболеваний, передаваемых половым путём [74, 75]. Авторы показали, что эта вагинальная композиция может эффективно блокировать передачу герпесви́русов от инфицированных женщин. В последние годы появились данные, что модифицированный гель, состоящий из смеси каррагинанов (κ-каррагинан и λ-каррагинан) в эксперименте эффективно защищает мышей (75-85% выживания) от вагинального заражения большими дозами HSV-2 [76]. Авторы подтвердили, что препарат может блокировать передачу вируса половым путём, проявляет невысокую токсичность *in vitro*, вызывает минимальные изменения вагинальной и ректальной слизи, не нарушая функций вагинальных эпителиальных клеток и нормальной микрофлоры влагалища. Позднее авторы показали эффективность уже модифицированного геля в экспериментах *in vivo* [77]. Так, гель защищал 60% животных от вагинального и 80% от ректального заражения большой дозой HSV-2. Таким образом, СПС могут использоваться для разработки новых лекарственных композиций. Такие средства не нарушают микробиоту и функции вагинальных эпителиальных клеток [35].

Mateu и соавт. показали, что каррагинаны могут снижать вирулентность вируса *Herpes simplex* [78]. В экспериментах на мышах линии Balb/c интравагинальное заражение вирусными клонами, пассированными в присутствии природного каррагинана из красной водоросли *G. scottbergii*, не вызывало у животных заболевания, в то время как необработанный исходный штамм был смертелен для них [78]. При этом аттенуация штаммов герпесви́руса коррелировала с низким уровнем TNFα, IL-6 и IFNγ в содержимом влагалища. Эти исследования явились ещё одним доказательством перспективности новой стратегии лечения генитального герпеса с использованием каррагинана из красных водорослей [78].



## 5. ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ И АНТИОКСИДАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ

Патогенетическая терапия герпесвирусных инфекций в соответствии с патогенезом болезни должна оказывать не только прямое действие на вирус или процесс его прикрепления к клетке и проникновение в неё, но и восстанавливать противовирусный иммунитет, усиливать систему антиоксидантной защиты и уменьшать проявления воспаления. Сульфатированные полисахариды отвечают всем этим условиям. Многочисленные работы отечественных [17, 78, 80] и зарубежных [81-84] авторов свидетельствуют о влиянии этих соединений на факторы врождённого и адаптивного иммунитета. В экспериментах на мышах, заражённых перорально вирусом герпеса HSV-1, фукоидан показал себя не только как селективный ингибитор этого возбудителя, но и как иммуномодулятор. У животных отмечена значительная стимуляция фагоцитарной активности макрофагов и бластогенеза В-клеток. Обращает на себя внимание увеличение цитотоксической активности NK-клеток у инфицированных мышей с иммуносупрессией, индуцированной 5-фторурацилом. При пероральном применении полисахарида за 3 недели до инфицирования мышей продукция вируснейтрализующих антител была повышена по сравнению с контролем. Пероральное применение фукоидана повышало экспрессию CXCR4 на клетках человека CD34+. Авторы, таким образом, убедительно показали, что протективные свойства фукоидана связаны как с прямым ингибирующим действием на репликацию вируса HSV-1, так и со стимулирующим воздействием на факторы врождённого и адаптивного иммунитета.

Для сульфатированных полисахаридов также характерно противовоспалительное действие [36, 85, 86], то есть и в этом отношении они могут быть полезным дополнением в схеме лечения инфекций, вызываемых вирусами герпеса. И, наконец, антиоксидантные свойства этих уникальных соединений описаны в многочисленных сообщениях [30, 87, 88] и могут внести определённый вклад в процесс излечения пациентов от герпесвирусных инфекций.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сульфатированные полисахариды морских водорослей обладают широким спектром физиологического действия на организм и могут быть использованы при различных патологических процессах, в том числе, и при вирусных инфекциях. В литературе, начиная с 80-х годов прошлого века, представлено достаточно много работ, посвящённых антивирусному действию СПС при герпесвирусных инфекциях, что связано с растущим удельным весом этих заболеваний среди людей во всем мире, особенно у лиц с иммунодефицитами. Способность

герпесвирусов длительно, и в большинстве случаев пожизненно, персистировать в организме, а также нередко имеющая место резистентность к существующим лекарственным антивирусным препаратам требует новых подходов к лечению болезней, вызываемых этими возбудителями. Для этого в арсенале лекарственных средств необходимо иметь препараты, которые кроме антивирусных эффектов, могут оказывать противовоспалительное, иммуномодулирующее и антиоксидантное действие. Всеми этими свойствами обладают СПС морских водорослей.

Пока ещё нет лекарственных препаратов, созданных на основе СПС, так как химический состав водорослей и структура полисахаридов варьируют в зависимости от стадии жизненного цикла и экологических условий их произрастания. В связи с этим трудно получить стандартные образцы биополимеров, которые могли бы составить основу лекарственных препаратов.

Учитывая, что СПС являются агонистами рецепторов клеток врождённого и адаптивного иммунитета, обладают антиоксидантными и противовоспалительными свойствами а, главное, оказывают вирулицидное действие, препятствуют проникновению герпесвирусов в клетки организма и репликации вирусных частиц, эти уникальные соединения могут использоваться в качестве основы для создания лекарственных средств нового поколения с ассоциированной активностью.

Главным нежелательным побочным эффектом СПС могла бы быть их антикоагулянтная активность. Однако пероральное применение этих соединений в терапевтических дозах вполне безопасно [80]. Кроме того, относительно низкая стоимость, значительный выход конечного продукта (в некоторых случаях полисахариды составляют более 50% сухого веса водорослей) [16], высокая антивирусная активность, практически полное отсутствие токсичности и формирования резистентности, хорошая растворимость, значительные запасы природных источников и возможность культивирования водорослей делают СПС перспективными кандидатами для создания лекарственных препаратов с антивирусной, в том числе антигерпесной, направленностью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Heldwein E.E., Krummenacher C. (2008) Cell Mol. Life Sci., **65**, 1653-1668.
2. Connolly S.A., Jackson J.O., Jardetzky T.S., Longnecker R. (2011) Nat. Rev. Microbiol., **9**, 369-381.
3. Karasneh G.A., Shukla D. (2011) Virol. J., **8**, 481-491.
4. Hadigal S., Shukla D. (2013) Viruses, **5**, 1447-1465.
5. Сергеев О.В. (2011) Вопросы вирусологии, **4**, 4-9.
6. Друцкая М.С., Белоусов П.В., Недоснасов С.А. (2011) Молекулярная биология, **45**, 7-19.
7. Hansen S.G., Powers C.J., Richards R., Ventura A.B., Ford J.C., Siess D., Axthelm M.K., Nelson J.A., Jarvis M.A., Picker L.J., Früh K. (2010) Science, **328**, 102-106.

8. Ганковская О.А., Зверев В.В. (2010) Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, **2**, 101-105.
9. Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., Gankovskaya O.A., Lavrov V.F. (2007) Adv. Exp. Med. Biol., **601**, 369-376.
10. Нестерова И.В. (2005) Цитокины и воспаление, **4**, 89-94.
11. Campadelli-Fiume G., Amasio M., Avitabile E., Cerretani A., Forghieri C., Gianni T., Menotti L. (2007) Rev. Med. Virol., **17**, 313-326.
12. Diefenbach R.J., Miranda-Saksena M., Douglas M.W., Cunningham A.L. (2008) Rev. Med. Virol., **18**, 35-51.
13. Adhikari U., Mateu C.G., Chattopadhyay K., Pujol C.A., Damonte E.B., Ray B. (2006) Phytochemistry, **67**, 2474-2482.
14. Имбс Т.И., Харламенко В.И., Звягинцева Т.Н. (2012) Химия растительного сырья, **1**, 143-147.
15. Филонова Н.В. (2012) Иммуно-патогенетическая характеристика эффективности применения полисахаридов из бурых водорослей Тихого океана в комплексе с базисной терапией у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Автореф. дисс. канд. наук, НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, Владивосток.
16. Wang W., Wang S.X., Guan H.S. (2012) Mar. Drugs, **10**, 2795-2816.
17. Макаренкова И.Д. (2013) Молекулярно-клеточные механизмы активации врождённого иммунитета сульфатированными полисахаридами бурых водорослей. Дисс. докт. наук, НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, НИИ вакцин и сывороток РАМН, Москва.
18. Elizondo-Gonzalez R., Cruz-Suarez L.E., Ricque-Marie D., Mendoza-Gamboa E., Rodriguez-Padilla C., Trejo-Avila L.M. (2012) J. Virol., **9**, 307.
19. Mori N., Nakasone K., Tomimori K., Ishikawa C. (2012) World J. Gastroenterol., **18**, 2225-2230.
20. Prokofjeva M.M., Imbs T.I., Shevchenko N.M., Spirin P.V., Horn S., Fehse B., Zvyagintseva T.N., Prassolov V.S. (2013) Mar. Drugs, **11**, 3000-3014.
21. Yende S.R., Harle U.N., Chaugule B.B. (2014) Pharmacogn. Rev., **8**(15), 1-7.
22. Höök M., Kjelten L., Johansson S., Robinson J. (1984) Ann. J. Rev. Biochem., **53**, 847-869.
23. Sheng G.J., Oh Y.I., Chang S-K., Hsieh-Wilson L.C. (2013) J. Am. Chem. Soc., **135**, 10898-10901.
24. Mandal P., Mateu C.G., Chattopadhyay K., Pujol C.A., Damonte E.B., Ray B. (2007) Antivir. Chem. Chemother., **8**, 153-162.
25. Cáceres P.J., Carlucci M.J., Damonte E.B., Matsuhira B., Zuñiga E.A. (2000) Phytochemistry, **53**, 81-86.
26. Stiles J., Guptill-Yoran L., Moore G.E., Pogranichniy R.M. (2008) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., **49**, 1496-1501.
27. Recalde M.P., Nosedá M.D., Pujol C.A., Carlucci M.J., Matulewicz M.C. (2009) Phytochemistry, **70**, 1062-1068.
28. Sinha S., Astani A., Ghosh T., Schnitzler P., Ray B. (2010) Phytochemistry, **71**, 235-242.
29. Montanha J.A., Bourgougnon N., Boustie J., Amorós M. (2009) Lat. Am. J. Pharm., **28**, 443-448.
30. Uzair B., Mahmood Z., Tabassum S. (2011) Bioimpacts, **1**, 203-211.
31. Patel S. (2012) 3 Biotech., **2**, 171-185.
32. Carlucci M.J., Pujol C.A., Ciancia M., Nosedá M.D., Matulewicz M.C., Damonte E.B., Cerezo A.S. (1997) Int. J. Biol. Macromol., **20**, 97-105.
33. Lee J.B., Hayashi K., Maeda M., Hayashi T. (2004) Planta Med., **70**, 813-817.
34. Mohsen M.S., Asker S.F., Mohamed F.M., El-Sayed A., El-Sayed O.H. (2007) J. Appl. Sci. Res., **3**, 1178-1185.
35. Ghosh T., Chattopadhyay K., Marschall M., Karmakar P., Mandal P., Ray B. (2009) Glycobiology, **19**, 2-15.
36. Fitton J.H. (2011) Mar. Drugs, **9**, 1731-1760.
37. Hayashi K., Nakano T., Hashimoto M., Kanekiyo K., Hayashi T. (2008) Int. Immunopharmacol., **8**, 109-116.
38. Thompson K.D., Dragar C. (2004) Phytother. Res., **18**, 551-555.
39. Carlucci M.J., Scolaro L.A., Damonte E.B. (2002) J. Med. Virol., **68**, 92-98.
40. Copeland R., Balasubramaniam A., Tiwari V., Zhang F., Bridges A., Linhardt R.J., Shukla D., Liu J. (2008) Biochemistry, **47**, 5774-5783.
41. O'Donnell C.D., Shukla D. (2008) Virol. Sin., **23**, 383-393.
42. Buck C.B., Thompson C.D., Roberts J.N., Müller M., Lowy D.R., Schiller J.T. (2006) Plos Pathogens, **2**(7), e69, 0671-0680.
43. Zhang Y.Q., Tsai Y.C., Monie A., Hung C.F., Wu T.C. (2010) Vaccine, **28**, 5212-5219.
44. Chattopadhyay K., Mateu C.G., Mandal P., Pujol C.A., Damonte E.B., Ray B. (2007) Phytochemistry, **68**, 1428-1435.
45. Carlucci M.J., Ciancia M., Matulewicz M.C., Cerezo A.S., Damonte E.B. (1999) Antiviral Res., **43**, 93-102.
46. Kanekiyo K., Hayashi K., Takenaka H., Lee J.B., Hayashi T. (2007) Biol. Pharm. Bull., **30**(8), 1573-1575.
47. Kanekiyo K., Hayashi K., Lee J.B., Takenaka H., Hayashi T. (2008) Yakugaku Zasshi., **128**, 725-731.
48. Rabanal M., Ponce N.M., Navarro D.A., Gómez R.M., Stortz C.A. (2014) Carbohydr. Polym., **101**, 804-811.
49. Abd El Baky H.H., El-Baroty G.S. (2013) J. Aquat. Sci., **1**, 11-23.
50. Zhu W., Chiu L.C., Ooi V.E., Chan P.K., Ang P.O.Jr. (2006) Phytomedicine, **13**, 695-701.
51. Bouhlal R., Haslin C., Chermann J.C., Collic-Jouault S., Siquin C., Simon G., Cerantola S., Riadi H., Bourgougnon N. (2011) Mar. Drugs, **9**, 1187-1209.
52. Carlucci M.J., Scolaro L.A., Nosedá M.D., Cerezo A.S., Damonte E.B. (2004) Antiviral Res., **4**, 137-141.
53. Chattopadhyay K., Ghosh T., Pujol C.A., Carlucci M.J., Damonte E.B., Ray B. (2008) Int. J. Biol. Macromol., **43**, 346-351.
54. Lee J.-B., Hou X., Hayashi T. (2007) Carbohydr. Polym., **69**, 651-658.
55. Mandal P., Pujol C.A., Carlucci M.J., Chattopadhyay K., Damonte E.B., Ray B. (2008) Phytochemistry, **69**, 2193-2199.
56. Karmakar P., Pujol C.A., Damonte E.B., Ghosh T., Ray B. (2010) Carbohydrate Polymers, **80**, 514-521.
57. Mohamed S.F., Agili F.A. (2013) Int. J. Chem. Tech. Research., **5**, 1469-1476.
58. Ghosh T., Pujol C.A., Damonte E.B., Sinha S., Ray B. (2009) Antivir. Chem. Chemother., **19**, 235-242.
59. Ponce N.M., Pujol C.A., Damonte E.B., Flores M.L., Stortz C.A. (2003) Carbohydr. Res., **338**, 153-165.
60. Hemmingson J.A., Falshaw R., Furneaux R.H., Thompson K. (2006) J. Appl. Phycol., **18**, 185-193.
61. Bandyopadhyay S.S., Navid M.H., Ghosh T., Schnitzler P., Ray B. (2011) Phytochemistry, **72**, 276-283.
62. Lee J.B., Takeshita A., Hayashi K., Hayashi T. (2011) Carbohydrate Polymers, **86**, 995-999.
63. Nyberg K., Ekblad M., Bergström T., Freeman C., Parish C.R., Ferro V., Trybala E. (2004) Antiviral Res., **63**, 15-24.
64. Witvrouw M., De Clercq E. (1997) Gen. Pharmacol., **29**, 497-511.
65. Carlucci M.J., Scolaro L.A., Errea M.I., Matulewicz M.C., Damonte E.B. (1997) Planta Med., **63**, 429-432.
66. Ekblad M., Adamiak B., Bergström T., Johnstone K.D., Karoli T., Liu L., Ferro V., Trybala E. (2010) Antiviral Res., **86**, 196-203.

67. Анастюк С.Д., Звягинцева Т.Н. (2014) в: Фукоиданы – сульфатированные полисахариды бурых водорослей. Структура, ферментативная трансформация и биологические свойства (Отв. редакторы: Беседнова Н.Н., Звягинцева Т.Н., ISBN 577.114:582.272) Владивосток, Дальнаука ДВО РАН, - 379 с.
68. Pooja S. (2014) *J. Pharm. Sci. Res.*, **6**, 33-35.
69. Zandi K., Fouladvand M.A., Pakdel P., Sartavi K. (2007) *Afr. J. Biotechnol.*, **6**, 2511-2514.
70. Harden E.A., Falshaw R., Carnachan S.M., Kern E.R., Prichard M.N. (2009) *Antiviral Res.*, **83**, 282-289.
71. Wang H., Ooi E.V., Ang P.O.Jr. (2008) *J. Zhejiang. Univ. Sci. B.*, **9**, 969-976.
72. Cooper R., Dragar C., Elliot K., Fitton J.H., Godwin J., Thompson K. (2002) *BMC Complement Altern. Med.*, **2**, 11-18.
73. Шульженко А.Е. (2005) Цитокины и воспаление, **3**, 76-81.
74. Maguire R.A., Bergman N., Phillips D.M. (2001) *Sex. Transm. Dis.*, **28**, 259-265.
75. Zacharopoulos V.R., Phillips D.M. (1997) *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, **4**, 465-468.
76. Fernández-Romero J.A., Abraham C.J., Rodriguez A., Kizima L., Jean-Pierre N., Menon R., Begay O., Seidor S., Ford B.E., Gil P.I., Peters J., Katz D., Robbiani M., Zydowsky T.M. (2012) *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **56**, 358-368.
77. Kenney J., Rodríguez A., Kizima L., Seidor S., Menon R., Jean-Pierre N., Pugach P., Levendosky K., Derby N., Gettie A. et al. (2013) *Antimicrob. Agents Chemother.*, **57**, 4001-4409.
78. Mateu C.G., Recalde M.P., Artuso M.C., Hermida G., Linero F.N., Scolaro L.A., Damonte E.B., Pujol C.A., Carlucci M.J. (2011) *Sex. Transm. Dis.*, **38**, 555-561.
79. Запорожец Т.С. (2006) Клеточные и молекулярные механизмы иммуномодулирующего действия биополимеров морских гидробионтов. Дисс. докт. наук, НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, Владивосток.
80. Кузнецова Т.А. (2009) Коррекция нарушений иммунитета и гемостаза биополимерами из морских гидробионтов. Дисс. докт. наук, НИИ вакцин и сывороток РАМН, Москва.
81. Hirayasu H., Yoshikawa Y., Tsuzuki S., Fushiki T. (2005) *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, **51**, 475-477.
82. Irhimeh M.R., Fitton J.H., Lowenthal R.M. (2007) *Exp. Hematol.*, **35**, 989-994.
83. Cumashi A., Ushakova N.A., Preobrazhenskaya M.E., D'Incecco A., Piccoli A., Totani L., Tinari N., Morozovich G.E., Berman A.E., Bilan M.I. et al. (2007) *Glycobiology*, **17**, 541-552.
84. Jang J.Y., Moon S.Y., Joo H.G. (2014) *Food Chem. Toxicol.*, **68**, 234-238.
85. Wijesekara I., Pangestuti R., Kim S.K. (2011) *Carbohydrate Polymers*, **84**, 14-21.
86. Marques C.T., de Azevedo T.C.G., Nascimento M.S., Medeiros V.P., Alves L.G., Benevides N.M.B., Rocha H.A.O., Leite E.L. (2012) *Rev. Bras. Farmacogn.*, **22**, 115-122.
87. Costa L.S., Fidelis G.P., Cordeiro S.L., Oliveira R.M., Sabry D.A., Csmara R.B., Nobre L.T., Costa M.S., Almeida-Lima J., Farias E.H., Leite E.L., Rocha H.A. (2010) *Biomed. Pharmacother.*, **64**, 21-28.
88. Rocha de Souza M.C., Marques C.T., Guerra Dore C.M., Ferreira da Silva F.R., Oliveira Rocha H.A., Leite E.L. (2007) *J Appl Phycol.*, **19**, 153-160.

Поступила: 15. 10. 2014.  
Принята к печати: 02. 03. 2016.

## ANTIVIRAL ACTION AND PATHOGENETIC TARGETS FOR SEAWEED SULFATED POLYSACCHARIDES IN HERPESVIRUS INFECTIONS

N.N. Besednova<sup>1</sup>, I.D. Makarenkova<sup>1</sup>, T.N. Zvyagintseva<sup>2</sup>, T.I. Imbs<sup>2</sup>, L.M. Somova<sup>1</sup>, T.S. Zaporozhets<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Somov Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology,

1 Selskaya str., Vladivostok, 690087 Russia; tel.: 8(423)244-14-38; e-mail: besednoff\_lev@mail.ru

<sup>2</sup>Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences,  
Vladivostok, Russia

The review summarizes results of studies of effects of sulfated polysaccharides from seaweed on herpesviruses and the course of herpesvirus infections. Importance of this problem is determined by the prevalence of herpesviruses that can persist in the human body and demonstrate a high degree of immune mimicry and resistance to antiviral agents. A wide range of physiological action of sulfated polysaccharides, receptor agonists of innate and adaptive immune cells, which possess potent antiviral, antioxidant and anti-inflammatory activities, open the possibility of their use for creation of new generation pharmacological substances and agents with associated activity for the treatment of herpesvirus infections.

**Key words:** sulfated polysaccharides, fucoidan, herpes viruses, antiviral activity