

Н.Н. Беседнова¹, Л.М. Сомова¹, С.А. Гуляев², Т.С. Запорожец¹¹ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, Владивосток, Российская Федерация² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Российская Федерация

Нейропротективные эффекты сульфатированных полисахаридов из морских водорослей

В настоящее время нейродегенеративные заболевания (НДЗ) занимают значительное место в структуре заболеваемости лиц пожилого возраста, что диктует необходимость поиска новых эффективных средств лечения и профилактики этой патологии. В основе развития НДЗ лежит нарушение метаболизма и изменение конформации клеточных белков с последующим накоплением и агрегацией их в определенных группах нейронов. Непосредственной причиной гибели пораженных нейронов при НДЗ является инициированный внутриклеточными белками апоптоз, в ходе которого освобождается большое количество медиатора движения глутамата. Следствием дисбаланса в синтезе и выделении соответствующих нейромедиаторов являются нарушения памяти, координации движений и мыслительных способностей человека.

На основании анализа обширной литературы отечественных и преимущественно зарубежных авторов последнего десятилетия представлены современные данные о действии сульфатированных полисахаридов (СПС) из морских водорослей *in vivo* и *in vitro* при дегенеративных процессах нервной системы. Установлено, что благодаря своему многоочечному воздействию, СПС оказывают на организм антиоксидантное, противовоспалительное, антиапоптотическое, антигиперлипидемическое, антитоксическое действие. Вследствие этого СПС могут купировать ряд вторичных патологических эффектов, наблюдаемых при нейродегенеративных заболеваниях (окислительный стресс, воспалительный процесс, явление повышенного апоптоза нейронов, токсические эффекты и пр.). Многообразие патогенетических механизмов, лежащих в основе НДЗ, обуславливает возможность сочетанного применения нейропротективных соединений, действующих последовательно на разных этапах патологического процесса. Накоплено достаточно много экспериментальных данных, позволяющих считать, что СПС могут быть основой для создания лекарственных препаратов нового поколения для лечения нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: сульфатированные полисахариды, фукоиданы, нейродегенеративные заболевания, антиоксидантное, противовоспалительное, антиапоптотическое, антинейротоксическое действие, нейроны.

52

Введение

Поиск средств для лечения и профилактики нейродегенеративных заболеваний (НДЗ) — одно из наиболее интенсивно развивающихся направлений неврологии. В структуре неврологической патологии эти болезни

имеют большой удельный вес, являясь основной причиной деменции и различных двигательных расстройств [1–3]. В последние годы достижения клинической и экспериментальной медицины позволили установить многие механизмы развития этой патологии, выделить новые нозологические формы, разработать их диагностические

N.N. Besednova¹, L.M. Somova¹, S.A. Gulyaev², T.S. Zaporozhets¹¹ Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Siberian Branch of RAMS, Vladivostok, Russian Federation² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Neuroprotective Effects of Sulfated Polysaccharides from Seaweed

Currently, neurodegenerative diseases (NDD) occupy a significant place in the structure of disease of the elderly, which dictates the need to find new and effective treatment and prevention of this pathology. At the heart of NDD development is a violation of the metabolism and the conformational change of cellular proteins with subsequent accumulation and aggregation of their in certain groups of neurons. The immediate cause of the death of the affected neurons in NDD is initiated by intracellular proteins apoptosis, during which a large number of neurotransmitter glutamate is released. The consequence of an imbalance in the synthesis and release of neurotransmitters are related the memory impairment, motor coordination and cognitive abilities of human.

Based on the analysis of the extensive literature domestic and predominantly foreign authors of the last decade the modern data on the effect of sulfated polysaccharides (SPS) of algae *in vivo* and *in vitro* in degenerative processes of the nervous system. Found that due to its multi-point impact, SPS have on the body antioxidant, anti-inflammatory, antiapoptotic, antihyperlipidemic, anti-toxic effects. Consequently, SPS can arrest a number of secondary pathological effects observed in neurodegenerative diseases (oxidative stress, inflammation, the phenomenon of increased neuronal apoptosis, toxic effects etc.). Varieties of pathogenic mechanisms underlying NDD makes possible the combined use of neuroprotective compounds acting sequentially in different stages of a pathological process. Accumulated a lot of experimental evidence to assume that the SPS may be the basis for the creation of next-generation drugs for the treatment of neurodegenerative diseases.

Key words: sulfated polysaccharides, fucoidans, neurodegenerative diseases, antioxidant, antiinflammatory, antiapoptotic, antineurotoxic action, neurons.

критерии и усовершенствовать подходы к терапии [4, 5]. Однако до настоящего времени лечение большинства болезней остается только симптоматическим.

НДЗ относят к группе прогрессирующей патологии нервной системы или конформационных болезней, поскольку центральным молекулярным звеном в формировании дефекта нейромедиаторной системы принято считать аккумуляцию внутриклеточных белков (амилоида, α -синуклеина и др.) и продуктов их деградации, индуцирующих воспаление. При этом в основе их развития лежит нарушение метаболизма и изменение конформации клеточных белков с последующим накоплением и агрегацией в определенных группах нейронов [4, 5]. Кроме того, значимую роль в патогенезе НДЗ играет гиперпродукция провоспалительных цитокинов [6]. Ведущим фактором, лежащим в основе развития НДЗ, является сочетание генетической предрасположенности к гибели нейрональных структур и экзогенных вредных воздействий [5, 7].

У здорового человека дегенерация образующихся в клетке с небольшой скоростью внутриклеточных белков и их агрегатов происходит по так называемому убиквитин-протеасомному пути: белки с патологической конформацией помечаются молекулами сигнального белка убиквитина и представляются протеасомам для разрушения.

Согласно глутаматергической теории нейродегенеративного процесса, универсальным механизмом развития всех НДЗ являются повреждение и гибель нейронов в результате избыточной активации постсинаптических NMDA (*N*-метил-*D*-аспартат)-рецепторов [4]. В развитии каждого конкретного НДЗ играют роль определенные триггеры, к числу которых относят недостаточность убиквитин-протеасомной системы клетки, дефекты шаперонной защиты, оксидативный стресс, апоптоз и пр. При НДЗ страдают преимущественно нейроны и глиальные клетки базальных ганглиев и стволовых структур, вырабатывающие ацетилхолин, дофамин, серотонин. Клиническую картину болезни определяет недостаточность того или иного нейромедиатора. Непосредственной причиной гибели пораженных нейронов при НДЗ служит инициированный внутриклеточными белками апоптоз, в ходе которого высвобождается большое количество медиатора глутамата. Следствием дисбаланса в синтезе и выделении соответствующих нейромедиаторов оказываются нарушения памяти, координации движений и мыслительных способностей человека.

Наиболее распространенные НДЗ — болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, менее распространенные — болезнь Ниманна–Пика, хорея Хантингтона, синдром Туретта, боковой амиотрофический склероз. Повреждение мозга и дегенерацию нейронов также наблюдают при эпилепсии, ишемии мозга, гипогликемии и других заболеваниях, включая воспалительные, инфекционные (особенно СПИД), травматические, а кроме того, при старении. К НДЗ следует отнести и группу прионных болезней, которые особенно опасны в силу специфичности этиологического фактора.

Нейропротективная терапия предусматривает прерывание быстрых механизмов некротической смерти клеток — реакций глутамат-кальциевого каскада (первичная нейропротекция), а также ее отсроченных механизмов — оксидативного стресса, локального воспаления, дисбаланса цитокинов, апоптоза, иммунотрофической дисфункции (вторичная нейропротекция). В ходе многочисленных клинических исследований, проводившихся с целью оптимизации вторичной нейропротекции, были изучены препараты различных фармакологических групп: антиоксиданты, ингибиторы локального воспаления, ста-

тины, нейротрофические факторы, нейропептиды и пр. Все они занимают стратегически важное место в лечении НДЗ. В публикациях последних лет немалое внимание уделено природным веществам, в частности биологически активным веществам из морских гидробионтов.

Настоящий обзор посвящен нейропротективному действию сульфатированных полисахаридов (СПС) из морских водорослей (бурых, красных и зеленых), антиоксидантное, противовоспалительное, антиапоптозное, антикоагулянтное, антигиперлипидемическое и антитоксическое действие которых все больше привлекает внимание ученых. Благодаря своему многоточечному воздействию эти полисахариды оказывают множество разнообразных полезных эффектов на органы и ткани организма.

Наиболее интенсивно изучают СПС бурых водорослей — фукоиданы, матричные сульфатированные гетерополисахариды клеточных стенок [8, 9]. Они построены преимущественно из α -1 \rightarrow и 1 \rightarrow 3-связанных молекул *L*-фукозы, сульфатированных в основном по С-4 и имеющих разветвления или сульфатную группу в положении С-3.

Разные виды бурых водорослей различны по содержанию и составу фукоиданов. Наиболее богатым источником этих полисахаридов являются фукусковые водоросли.

Структура фукоиданов также различается в зависимости от многих факторов: вида водоросли, региона произрастания, сезона сбора, способа выделения и пр. [10].

Противовоспалительное действие сульфатированных полисахаридов морских водорослей

Большинство патологических состояний мозга связано с воспалением, в которое вовлекаются клетки микроглии, отвечающие на импульсную активность нейронов и опосредующие нейроиммунные взаимодействия [11]. Микроглия защищает центральную нервную систему (ЦНС) от проникновения инфекционных агентов, обеспечивает трофическую поддержку и защиту нейронов, элиминирует погибшие нервные клетки, а также участвует в репарации нервной ткани. При хронических или острых нейродегенеративных процессах происходит активация клеточных элементов микроглии, которая сопровождается морфологическими изменениями клеток, пролиферацией, повышенной экспрессией рецепторов на клеточной поверхности (рецепторы комплемента, скавенджер-рецепторы, ассоциированные с адгезией, миграцией, фагоцитозом), активацией p38 MAP-киназы, приводящей к синтезу и секреции провоспалительных цитокинов, NO, играющих существенную роль в патогенезе таких НДЗ, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, СПИД, а также после мозгового инсульта и травматических повреждений мозга [12, 13]. Микроглия, чрезмерная активация которой приводит к повреждению нейронов [14], является одной из главных терапевтических мишеней при НДЗ [14, 15].

NO — важнейшая сигнальная молекула в биологических системах, обладающая широким спектром биологического действия, которое условно можно разделить на регуляторное, защитное и вредное [16]. С нарушением биосинтеза и метаболизма NO связаны и заболевания нервной системы, в которой эта молекула выполняет функции нейромедиатора и нейромодулятора. Источником NO в центральной и периферической нервной системе служат неадренергические нехолинергические нервы и глутаматные нейроны, а также эндотелиоциты сосудов,

клетки микроглии и астроциты. Синтез NO катализируется семейством ферментов NO-синтаз (NOS) [17].

Оксид азота в высоких концентрациях вызывает повреждение и гибель нейронов. Так, усиление экспрессии индуцированной нитроксидсинтазы (iNOS) в амилоидных бляшках и астроцитах при болезни Альцгеймера [14] приводит к повышению активности НАДФ-оксидазы, что (при участии цитокинов, Аβ-пептида, белка приона, липополисахарида — ЛПС, арахидонатов) индуцирует пролиферацию микроглии. В комплексе с экспрессией iNOS активация цитозольного компонента PHOX приводит к гибели нейронов. Оксид азота подавляет цитохромоксидазу (фермент класса оксиредуктаз, катализирующий конечный этап переноса электронов на кислород в процессе окислительного фосфорилирования) в сочетании с кислородом, в результате чего происходит выброс глутамата. Наконец, фагоцитоз глиальными клетками стрессированных нейронов способствует их потере [14].

В то время как большое количество продуцируемого оксида азота приводит к повреждению нервной системы, физиологический его уровень оказывает благоприятное действие на активность эндокринной системы, а также нейропротективный эффект, что приводит к более эффективному осуществлению когнитивных функций [18]. Фукоидан оказывает защитный эффект на пролиферацию астроцитов через регуляцию iNOS [19].

В последнее десятилетие противовоспалительное действие СПС из морских водорослей доказано и интенсивно изучается [20–22]. Принято считать, что эти соединения являются чрезвычайно перспективными кандидатами для получения эффективных противовоспалительных лекарственных средств (например, селективных или неселективных ингибиторов NO-синтазы). В связи с этим СПС исследуют на таких моделях *in vitro* и *in vivo*, как болезнь Альцгеймера и Паркинсона. Так, Y.Q. Cui и соавт. [23] сообщили, что фукоидан с молекулярной массой 7000 Да, выделенный из водоросли *Laminaria japonica*, в низкой концентрации (125 мкг/мл) на 75% снижает продукцию NO в микроглии, активированной ЛПС, путем подавления фосфорилирования MAPK p38 и внеклеточной сигнал-регулируемой киназы ERK. Высокая же концентрация (500 мкг/мл), наоборот, усиливает продукцию этого медиатора. Авторы также показали, что фукоидан на 50% супрессировал и экспрессию iNOS в ЛПС-активированной микроглии. Кроме того, активация микроглии сопровождалась повышенной экспрессией CD11b — поверхностного клеточного рецептора лейкоцитов, экспрессируемого гранулоцитами (преимущественно нейтрофилами), естественными киллерами и макрофагами. Фукоидан в концентрации 62,5 мкг/мл нивелировал этот эффект.

Н. До и соавт. [24] также показали способность фукоидана угнетать продукцию NO и экспрессию iNOS в клетках глиомы линии С6, индуцированную провоспалительными цитокинами фактором некроза опухолей (TNF) α, интерфероном (IFN) γ, интерлейкином (IL) 1β. Фукоидан ингибировал передачу сигналов по пути JAK/STAT и p38 MAPK и активацию фактора транскрипции AP-1, а также экспрессию сквенджер-рецепторов, индуцированных TNF α и IFN γ. При этом блокада этих рецепторов не отменяла тормозящего действия фукоидана на TNF α и IFN γ-стимулированную продукцию NO, в то время как торможение сквенджер-рецепторов с помощью siРНК (малых интерферирующих РНК, принимающих участие в процессах РНК-интерференции и снижающих экспрессию специфических генов) приводило к повышению интенсивности экспрес-

сии iNOS и фосфорилированию MAPK p38 в TNF α и IFN γ-стимулированных клетках линии С6. Авторы приходят к заключению, что p38 MAPK, AP-1, JAK/STAT и IRF-1 играют важную роль в тормозящем действии фукоидана на TNF α и IFN γ-стимулированную продукцию NO, и считают, что внутриклеточная экспрессия сквенджер-рецепторов может быть связана с ингибированием экспрессии iNOS фукоиданом, осуществляемой через регуляцию фосфорилирования p38.

В то же время [25] было показано, что стимуляция сквенджер-рецепторов фукоиданом приводит к увеличению экспрессии iNOS в клетках макрофагальной линии RAW264.7 через активацию p38 MAPK и ядерный фактор транскрипции NF-κB.

Следует отметить двоякую роль сквенджер-рецепторов при НДЗ, выполняющих 2 функции: очищение клеток от Аβ-пептида посредством фагоцитоза и индукцию Аβ-стимулированных воспалительных сигналов.

Нейропротективное действие фукоидана описано и в работе Н.У. Park и соавт. [26]. Фукоидан из бурой водоросли *Fucus vesiculosus* оказывал ингибирующий эффект на продукцию NO и PGE₂ в стимулированных ЛПС клетках культуры глии BV2 и на экспрессию iNOS, циклооксигеназы (COX-2) на транскрипционном и трансляционном уровне, а также на хемоаттрактанты моноцитов — белок-1 (MCP-1) и провоспалительные цитокины IL 1β и TNF α [27, 28]. Также фукоидан оказывал противовоспалительный эффект путем угнетения активации NF-κB и снижения активности внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK), c-JunN-терминальной киназы (JNK), p38 митогенактивируемой протеинкиназы (MAPK) и KAT-путей. Кроме того, авторы отмечают высокий защитный потенциал фукоидана для лечения НДЗ, сопровождающихся активацией глии.

Противовоспалительные свойства фукоидана, связанные с ингибированием Р-селектин-опосредованного взаимодействия иммунных клеток и индукцией противовоспалительных цитокинов, отражены и в работах других авторов [20, 29].

Противовоспалительный эффект фукоидана, потенциального ингибитора ролинга лейкоцитов, исследован в экспериментах на крысах, получавших полисахарид внутривенно [30]. Фукоидан подавлял экспрессию генов некоторых цитокинов (IL 8, TNF α) и iNOS в мозге животных, уменьшал площадь зоны инфаркта и снижал активность миелопероксидазы — маркера накопления нейтрофилов в области повреждения мозговой ткани.

Таким образом, поскольку вклад воспалительного процесса в патогенез НДЗ достаточно велик, СПС, обладающие значительным противовоспалительным потенциалом, могут в дальнейшем найти применение в терапии этих патологических процессов.

Антиоксидантное действие сульфатированных полисахаридов морских водорослей

Оксидативный стресс — это патогенетический признак НДЗ, который является результатом дисбаланса между прооксидантным и антиоксидантным гомеостазом, приводящего к образованию токсических свободных радикалов. Будучи сильными окислителями и обладая высокой электрофильностью, свободные радикалы могут вызывать необратимые изменения в структуре белков и нуклеиновых кислот клетки по типу некроза или апоптоза. Одна из причин гибели нейронов в результате активации перекисного окисления липидов может заключаться

в повышении проницаемости мембран для ионов. В частности, массивный вход кальция в цитоплазму активирует внутриклеточные кальций-зависимые протеазы и липазы, что приводит к лизису клетки [30]. ДНК ядер клеток и цитозольные белки нейронов мозга также могут оказаться мишенью для воздействия свободных радикалов, нарушающих метаболизм клетки, что может результировать в изменениях в генетическом коде.

Лечение НДЗ антиоксидантными препаратами, которые в настоящее время активно изучают в клинических и экспериментальных исследованиях, — весьма перспективная стратегия терапии этих тяжелых патологических состояний [31]. Анализ современной литературы позволяет утверждать, что усилия многочисленных групп исследователей сосредоточены сейчас на изучении роли водорослей как природных антиоксидантов, что имеет несомненное значение для медицины и в будущем позволит найти эффективные средства для защиты клеток от гемолиза, предотвращения разрушения клеточных мембран и ингибирования перекисного окисления липидов.

СПС из водорослей являются сильными антиоксидантами [32–36], могут предупреждать развитие окислительного стресса в живых организмах [37–39]. Эти биополимеры обладают способностью защищать клетки от повреждения свободными радикалами, используя различные пути. В литературе систематически сообщается о СПС, способных перехватывать супероксидные радикалы [37, 38]. Некоторые гетерофукуаны проявляют дозозависимую хелатирующую способность, которая может составлять до 45,5% при дозе 1,5 мг/мл для *Dictyopterus delicatula* и 54,8% при концентрации 2 мг/мл для *Sargassum filipendula* [40].

Молекулярная масса полисахаридов играет важную роль в проявлении антиоксидантной активности [33, 41–43]: способность захватывать супероксидные радикалы увеличивается с уменьшением молекулярной массы полисахарида [44, 45].

Исследование фукоиданов *L. japonica* показало, что их антиоксидантная активность связана не только с величиной молекулярной массы, типом доминирующего сахара, степенью разветвления и общим содержанием сульфатных групп, но и с содержанием глюкуроновой кислоты, фукозы и нейтральных сахаров [39, 44].

На антиоксидантную активность фукоиданов влияет и степень очистки соединений. Известно, что в составе водорослей фукоидан находится в тесной связи с полифенолами, обладающими собственной высокой антиоксидантной активностью. Такие комплексы очень прочны, и при выделении фукоиданов могут сохранять свою структуру.

Выраженные антиоксидантные свойства СПС позволили использовать их для купирования окислительного стресса в модельных системах НДЗ. По сравнению с другими тканями организма мозг особенно чувствителен к окислительному стрессу. Усиление его в ЦНС приводит к перекисному окислению липидов, а также к повреждению белков, ДНК [46] и апоптозу.

При НДЗ экстракты морских водорослей и биологически активные вещества, получаемые из них, активно изучают как источники антиоксидантов в экспериментах *in vivo* и *in vitro* [3, 47, 48]. В работе D. Luo и соавт. [49] с целью купирования окислительного стресса использовался фукоидан из бурой водоросли *L. japonica* с молекулярной массой 7000 Да. Биополимер показал значительную антиоксидантную активность *in vitro* и протективный эффект *in vivo* против допаминергической нейродегенерации, вызванной нейротоксин-1-метил-фенил-1,2,3,6

тетрагидропиридином — агентом, индуцирующим изменения клеток, подобных таковым, регистрируемым при болезни Паркинсона. В экспериментах была использована допаминергическая клеточная линия MN9D. Авторы показали, что фукоидан подавляет нейротоксическое действие Аβ у крыс путем блокирования образования кислородных радикалов. При этом только низкая концентрация фукоидана (12,5 мг/кг) оказывала значимое воздействие на уровень GSH-P_x и SOD в гомогенатах мозга *substantia nigra*. Полисахарид, взятый в других концентрациях, такого эффекта не демонстрировал. Однако, по мнению D. Luo и соавт. [49], антиоксидантное свойство фукоидана в данном случае не является главным в защите клеток. Важнее было проявление противовоспалительного действия, присущего этому соединению [25].

О роли антиоксидантного потенциала фукоидана в защите клеток линии от действия различных концентраций нейротоксина 6-OHDA на модели *in vitro* болезни Паркинсона свидетельствуют материалы этих же авторов, опубликованные позже [49]. Антиоксидантное действие фукоидана в данном случае включало подавление перекисного окисления липидов, ферментов и снижение содержания глутатиона.

Снижением уровня окислительного стресса, регулирующей холинергической системы и уменьшением интенсивности апоптоза при помощи фукоидана объясняют Y. Gao и соавт. [50] улучшение памяти и способности к обучению у крыс с экспериментальной болезнью Альцгеймера. Использование полисахарида приводило к отмене вызванного Аβ-пептидом снижения активности ферментов антиоксидантной системы — холинацетилтрансферазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, а также нейромедиатора ацетилхолина, осуществляющего нервно-мышечную передачу, повышая в то же время активность холинэстеразы и содержания малонового диальдегида в ткани гиппокампа крыс с экспериментальной болезнью Альцгеймера.

Общий патоморфологический признак НДЗ — гибель нейронов [3, 50]. Нейродегенерация этих клеток может быть обусловлена различными формами клеточной смерти, включая некроз и апоптоз.

В одном из исследований [51] было показано, что фукоидан из *F. vesiculosus* защищает холинергические нейроны от гибели, обусловленной аβ(1-42)-пептидом. Действие полисахарида связано с блокадой каспаз 3 и 9, обеспечивающих терминальные фазы апоптоза.

Способность фукоидана защищать нервные клетки от апоптоза, индуцированного H₂O₂, представлена еще в одной работе [50]. Механизм антиапоптотического действия полисахарида ассоциирован с усилением экспрессии антиапоптотических белков Bcl-2, снижением активности каспазы 3, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Таким образом, воздействие на апоптоз нейронов — еще один путь, по которому сульфатированные полисахариды могут оказывать свое нейропротективное действие.

Еще одно свойство СПС, оказывающее положительный эффект при НДЗ — способность снижать содержание холестерина и нормализовывать липидный спектр в сыворотке крови. Нам не удалось обнаружить доказательных материалов, отражающих связь холестерина-снижающего действия СПС с их нейропротективными эффектами. Однако на основании результатов исследований, в которых использовали другие биологически активные вещества, обладающие липидрегулирующим действием, можно предположить, что такая связь существует [52].

Влияние сульфатированных полисахаридов из морских водорослей на активность холинэстеразы

Как известно, утрата холинергической функции ЦНС, обусловленная дефицитом в мозговой ткани нейротрансмиттера ацетилхолина, вносит свой вклад в развитие когнитивных симптомов [53]. Распад ацетилхолина катализирует фермент ацетилхолинэстераза. В связи с этим вещества, подавляющие функции холинэстеразы, могут представлять интерес в качестве средств для симптоматического лечения НДЗ вообще и болезни Альцгеймера в частности [2]. Выполнены масштабные исследования, продемонстрировавшие ингибиторную активность по отношению к холинэстеразе различных морских водорослей — бурых, зеленых, красных [3, 54, 55] — и позволившие авторам рекомендовать прием экстрактов этих гидробионтов в качестве нейропротекторов.

Фукоидан блокирует токсические эффекты различных нейротоксинов и токсических медиаторов в нервных клетках. J.H. Jhamandas и соавт. [51] установили ингибиторное действие этого полисахарида в микромолярных концентрациях по отношению к A β -пептиду, токсичному для нейронов и клеток глии [56].

56

Следует перечислить и другие эффекты, которые оказывают СПС на нервную систему, в частности седативное и гипнотическое действие. Так, было продемонстрировано потенциальное седативное действие фукоидана из бурой водоросли *Sargassum pallidum*, содержавшего 16,4% сульфатных групп с молекулярной массой 1–48 кДа, на пациентов, страдающих болезнями нервной системы и бессонницей [57]. Действие СПС зависело от дозы и было сравнимо с действием диазепамом [58]. Применение полисахарида сокращало длительность периода засыпания, а также увеличивало продолжительность сна по сравнению с контролем.

Описана анальгетическая активность экстрактов из водорослей рода *Caulerpa* [59], а также *Gracilaria cornea* [60]. Необходимо отметить, что достаточное число работ выполнено именно с применением экстрактов водорослей, т.к. это проще и экономически выгоднее. Однако в таких случаях трудно определить действующее начало экстракта, поэтому более высокой оценки заслуживают исследования, в которых использованы различные биологически активные вещества, включая СПС, полученные из этих экстрактов.

Действие сульфатированных полисахаридов из морских водорослей при нейродегенеративных заболеваниях, вызванных прионами

В настоящем обзоре мы посчитали уместным осветить и такую проблему, как действие СПС на течение НДЗ, вызываемых прионами, которые смертельно опасны для человека и животных, а также наносят существенный экономический ущерб [61].

Прионные болезни животных и человека (бычья губчатая энцефалопатия, или коровье бешенство, скрепи овец, болезни Крейтцфельда–Якоба и Герстмана–Штраусслера–Шейнкера, семейная фатальная бессонница и куру) также относят к «конформационным» НДЗ [62], обусловленным превращением белка из нормальной формы (PrP), ген которой (Prnp) присутствует в геноме всех млекопитающих, птиц, рыб, в инфекционную (PrPSc). Нормальный прионный белок играет важную роль в жизнедеятельности организма, участвуя в передаче нервных

импульсов, поддерживая циркадные ритмы, регулируя суточные циклы активности и покоя в клетках, органах, организме в целом [63]. Заражение человека и животных прионами происходит при употреблении в пищу мяса (и особенно мозга) больного животного или через недостаточно стерилизованные нейрохирургические инструменты.

В связи с тяжестью и фатальностью прионных болезней постоянно ведутся поиски методов и средств их лечения/профилактики, в т.ч. среди СПС наземного и морского происхождения. Было показано, что СПС существенно продлевают инкубационный период скрепи у мышей [64, 65] и обладают высокой ингибирующей активностью в отношении амилоидогенеза, вызванного PrPSc в Sc⁺-клетках нейробластомы [64]. При этом уменьшение числа сульфатных групп значительно снижает ингибирующую активность СПС. В то же время некоторые полисахариды, практически предельно насыщенные сульфатными группами, не обладали способностью блокировать самосборку PrPSc в амилоид. По-видимому, для действия СПС важно не только число отрицательно заряженных сульфатных групп, но и их стереохимическая ориентация. Установлена также зависимость биологической активности от молекулярных размеров СПС. До настоящего времени механизмы действия биополимеров на самосборку PrPSc в амилоид неясны. В.И. Покровский и соавт. [65] полагают, что СПС очень близки по структуре к сульфатированным гликозаминогликанам, которые являются компонентами межклеточного матрикса и клеточных мембран и входят в состав амилоидных бляшек. Поэтому возможно, что синтетические полигликаны интерферируют (конкурируют) с эндогенными полиаминогликанами в образовании амилоидных бляшек. Крайне важен и тот факт, что эта группа веществ снижает нейротоксичность PrPSc, т.е. защищает нейроны от апоптоза, индуцированного PrPSc и фрагментами его протеолиза [61].

Сульфатированные глюканы пролонгировали инкубационный период и отдалляли наступление первых симптомов болезни у мышей, зараженных прионами, и в случае профилактического применения [66]. Введение полисульфата пентозана, аналога гепарина, в желудочек мозга мышей повышало выживаемость животных, зараженных материалом, содержащим PrPSc [67].

Фукоидан из водоросли *Cladosiphon okamuranus* оказывал профилактический эффект в эксперименте на мышах, получавших *per os* зараженный прионами материал. Установлено, что введение фукоидана животным на следующий день после заражения задерживало развитие инфекционного процесса на 1/2 времени инкубационного периода по сравнению с контролем [61]. Наибольшее количество фукоидана абсорбировалось из кишечника в кровь [68] и экскретировалось с мочой [69].

СПС, введенные внутривенно и внутрибрюшинно, подавляют репликацию прионов в лимфоретикулярной системе, по которой прионы поступают из кишечника в мозг [70]. Другой возможный механизм действия этих соединений может состоять в том, что полисахариды усиливают выделение прионов через кишечник. Это подтверждает факт детоксикации содержимого кишечника фукоиданами и другими природными полисахаридами и изменение ими спектра кишечной флоры в сторону ее оздоровления. Не было замечено зависимости эффекта фукоидана от примененных доз. Таким образом, в тех случаях, когда существует вероятность заражения прионами, ежедневный прием фукоиданов может дать неплохие результаты [61].

Представленные данные свидетельствуют о том, что применение СПС для профилактики и лечения НДЗ, вызванных прионами, имеет перспективы, и исследования в этом направлении должны быть продолжены.

Заключение

В настоящее время НДЗ занимают значительное место в структуре заболеваемости лиц пожилого возраста. Так, у пациентов в возрасте 70–75 лет их распространенность составляет около 5%, а в возрасте старше 80 лет — достигает 15%. Более чем у 30 млн человек в мире сейчас зарегистрирована болезнь Альцгеймера. В основе большинства НДЗ лежат генетические факторы (болезнь или передается по наследству, или возникает в результате прижизненной мутации соответствующих генов). Бывают и спорадические случаи НДЗ, которые связаны с приобретенной церебральной патологией: инфекционным процессом, сосудистыми расстройствами или метаболическими нарушениями. К сожалению, до сих пор отсутствуют действенные патогенетические методы лечения этих заболеваний.

НДЗ ведут к полной инвалидизации пациентов. Содержание таких больных и их симптоматическое лечение приводят лишь к временным улучшениям, требуют очень больших затрат и диктуют необходимость поиска новых эффективных средств лечения и профилактики НДЗ.

Среди лиц более молодого возраста регистрируют и другие тяжелые болезни, затрагивающие ЦНС: СПИД, прионные болезни, Т-клеточную лейкемию взрослых и др.

Средствами достаточно эффективной патогенетической терапии перечисленных выше заболеваний ЦНС могут быть биологически активные вещества из морских водорослей, и прежде всего СПС. О пользе морских водорослей и СПС, полученных из них, написано к настоящему времени сотни статей. Нейропротективные свойства этих соединений исследованы меньше, хотя это направление исследований в последнее десятилетие активно развивается и уже принесло достаточно ощутимые успехи. Пока известны лишь экспериментальные работы, проводимые *in vitro* и *in vivo*. Зарубежные ученые ставят вопрос о необходимости осуществления широких клинических контролируемых испытаний, целью которых будет определение нейропротективного действия мор-

ских водорослей и физиологически активных дериватов, получаемых из них [3], поскольку экспериментальные исследования убедительно показали их эффективность. Возможно сочетанное применение при НДЗ нейропротективных соединений, действующих последовательно на разных этапах патологических процессов [71].

Известно, что в Восточной Азии среди населения реже встречаются случаи НДЗ, чем в Европе [52]. В значительной степени этот факт связывают с частым употреблением в пищу населением морских гидробионтов (рыбы, беспозвоночных животных, водорослей). Кроме того, в зарубежных странах, особенно в Юго-Восточной Азии, Японии, Корее, водоросли стали широко использовать в качестве составной части продуктов функционального питания с целью снижения риска возникновения самых различных заболеваний, в т.ч. НДЗ. Как представлено в настоящем обзоре, СПС могут купировать ряд вторичных патологических эффектов, наблюдаемых при этих болезнях (окислительный стресс, воспалительный процесс, явления повышенного апоптоза нейронов, токсические эффекты и пр.).

Водоросли содержат ряд уникальных биологически активных веществ, свойства которых еще предстоит исследовать. Пока же следует обратить внимание на СПС, получаемые из водорослей. Наступило время оценки результатов уже выполненных экспериментальных исследований в этой области и широких клинических испытаний схем патогенетического лечения НДЗ с включением в них биологически активных добавок на основе СПС. Их можно использовать не только в лечебных схемах, но и в качестве средств профилактики НДЗ. Пока еще не существует лекарственных препаратов, созданных на основе СПС, на что есть ряд объективных причин. Однако в зарубежных странах фукоиданы активно и успешно применяют в виде различных нелекарственных форм и получают важные для науки результаты. К примеру, в неврологии в настоящее время используют пептидные органолекарства, цитаминны, которые тоже не являются лекарствами. В Германии их применяют свыше 50 лет [72, 73], что существенно улучшает функциональные результаты терапии острых и хронических заболеваний нервной системы. Хочется выразить надежду на то, что и в России неврологи обратят внимание на СПС — высокоактивные нетоксичные безвредные биологически активные вещества из океанических гидробионтов.

REFERENCES

- Damulin I.V. Diagnosis and treatment of dementia. *Russian Medical Journal - RMZh*. 2004; 12 (7): 465–467.
- Pangestuti R., Kim S.K. Neuroprotective properties of chitosan and its derivatives. *Mar. Drugs*. 2010; 8: 2117–2128.
- Pangestuti R., Kim S.K. Neuroprotective effects of marine algae. *Mar. Drugs*. 2011; 9: 803–818.
- Ponomarev V.V. Neurodegenerative diseases: present and future. *Medical news - Meditsinskie novosti*. 2007; 5: 23–28.
- Ilarioshkin S.N. Violation of cellular energetic in diseases of nervous system. *Nervous diseases - Nervnye bolezni*. 2012; 1: 34–38.
- van Eldik L.J., Ralay R.H. Glia proinflammatory cytokine upregulation as a therapeutic target for neurodegenerative diseases: function-based and target-based discovery approaches. *Int. Rev. Neurobiol.* 2007; 82: 277–296.
- Parfenov V.A. Prevention of Alzheimer's disease. *Neurology, neuropsychiatry, Psychosomatics - Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2011; 3: 1–5.
- Usov A.I., Bilan M.I. Fucoidans-sulfated polysaccharides of brown algae. *Russian Chemical Reviews - Uspekhi khimii*. 2009; 8: 846–853.
- Zvyagintseva T.N., Shevchenko N.M., Chizhov A.O., Krupnova T.N., Sundukova E.V., Isakov V.V. Water-soluble polysaccharides of some brown seaweeds. Distribution, structure and dependence on the developmental conditions. *J. Exp. Marine Biol. Ecol.* 2003; 294 (1): 1–13.
- Imbs T.I., Shevchenko N.M., Sukhoverkhov S.V. The influence of season on the composition and structural characteristics of polysaccharides of brown algae. *Chemistry of Natural Compounds - Khimiya prirodnikh soedinenii*. 2009; 6: 661–665.
- Viloslada P., Moreno B., Melero I., Pablos J.L., Martino G., Uccelli A., Montalban X., Avila J., Rivest S., Akarin L., Appel S., Khoury S.J., McGeer P., Ferrer I., Delgado M., Obeso J., Schwartz M. Immunotherapy for neurological diseases. *Clin. Immunol.* 2008; 128: 294–305.
- Watkins L.R., Maier S.F. Glia: a novel drug discovery target for clinical pain. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003; 2 (12): 973–985.
- Lull M.E., Block M.L. Microglial activation and chronic neurodegeneration. *Neurotherapeutics*. 2010; 7 (4): 354–365.

14. Brown G.C., Neher J.J. Inflammatory neurodegeneration and mechanisms of microglial killing of neurons. *Mol. Neurobiol.* 2010; 41 (2–3): 242–247.
15. Zheng L.T., Ryn G.M., Kwon B.M., Lee W.H., Suk K. Anti-inflammatory effects of catechols in LPS-stimulated microglia cells: inhibition of microglial neurotoxicity. *Eur. J. Pharmacol.* 2008; 588: 106–113.
16. Heales S., Bolanos J., Stevart V., Brookes P., Land J., Clark J. Nitric oxide, mitochondria and neurological disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 1999; 1410: 215–228.
17. Block M.L., Zecca L., Hong J.S. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat. Rev. Neurosci.* 2007; 8 (1): 57–69.
18. Yun X., Krukoff T.L. Estrogen induces nitric oxide production via activation of constitutive nitric oxide synthases in human neuroblastoma cells. *Endocrinology.* 2004; 145: 1–22.
19. Lee H.R., Do H., Lee S.R., Sohn E., Pyo S-N., Son E-W. Effects of fucoidan on neuronal cell proliferation association with NO production through the iNOS pathway. *J. Food Sci. Nutr.* 2007; 12: 74–78.
20. Cumashi A., Ushakova N.A., Preobrazhenskaya M.E., D'Incecco A., Piccoli A., Totani L., Tinari N., Morozevich G.E., Berman A.E., Bilan M.I., Usov A.I., Ustyushanina N.E., Grachev A.A., Sander-son C.J., Kelly M., Rabinovich G.A., Iakobelli S., Nifantiev N.E. A comparative study of the antiinflammatory, anticoagulant, anti-angiogenic and antiadhesive activities of nine different fucoidans from brown seaweeds. *Glycobiology.* 2007; 17: 541–552.
21. Marques C.T., Azevedo T.C.G., Nascimento M.S. et al. Sulfated fucans extracted from algae *Padina gymnospora* have anti-inflammatory effect. *Rev. Bras. Farmacogn.* 2012; 22 (1): 115–122.
22. Nelson E.D., Ramberg J.E., Best T., Sinnott R.A. Neurologic effects of exogenous saccharides: a review of controlled human, animal and in vitro studies. *Nutr. Neurosci.* 2012; 15 (4): 149–162.
23. Cui Y.Q., Zhang L.J., Zhang T., Luo D.Z., Jia Y.J., Guo Z.X., Zhang Q.B., Wang X., Wang X.M. Inhibitory effect of fucoidan on nitric oxide production in lipopolysaccharide-activated primary microglia. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2010; 37: 422–428.
24. Do H., Pyo S., Sohn E.H. Suppression of iNOS expression by fucoidan is mediated by regulation of p38 MAPK, JAK/STAT, AP-1 and IFR-1, and depends on up-regulation of scavenger receptor B1 expression in TNF- α and IFN- γ -stimulated C6 glioma cells. *J. Nutr. Biochem.* 2010; 21 (8): 671–679.
25. Nakamura T., Suzuki H., Wada Y., Kodama T., Doi T. Fucoidan induces nitric oxide production via p38 mitogen activated protein kinase and NF- κ B-dependent signaling pathways through macrophage scavenger receptors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 343: 286–294.
26. Park H.Y., Min H.H., Park C., Jin C.Y., Kim G.Y., Choi I.W., Kim N.D., Nam T.J., Kwon T.K., Choi Y.H. Anti-inflammatory effects of fucoidan through inhibition of NF- κ B, MAPK and Act activation in LPS-induced BV2 microglial cells. *Food Chem. Toxicol.* 2011; 49 (8): 1745–1752.
27. Rankine P.M., Huges M.S., Botham V.H., Hughes M.S., Perry V.H., Felton L.M. Brain cytokine synthesis induced by an intraparenchymal injection of LPS is reduced in MCP-1-deficient mice prior to leucocyte recruitment. *Eur. J. Neurosci.* 2006; 24: 77–86.
28. Lynch M.A. The multifaceted profile of activated microglia. *Mol. Neurobiol.* 2009; 40: 139–156.
29. Saito A., Yoneda M., Yokohama S., Okada M., Haneda M., Nakamura K. Fucoidan prevents concanavalin A-induced liver injury through induction of endogenous IL-10 in mice. *Hepato. Res.* 2011; 35: 190–198.
30. Kang G.H., Yan B.C., Cho G.S., Kim W.K., Lee C.H., Cho J.H., Kim M., Kang I.J., Won M.H., Lee J.C. Neuroprotective effect of fucoidin on LPS accelerated cerebral ischemic injury through inhibition of cytokine expression and neutrophil infiltration. *J. Neurol. Sci.* 2012; 15: 25–30.
31. Erin A.N., Gulyaeva N.V., Nikushkin E.V. Free radical mechanisms in cerebral pathologies. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine - Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny.* 1994; 10: 343–348.
32. Moosman B., Behl C. Antioxidants as treatment for neurodegenerative disorders. *Exp. Opin. Investig. Drugs.* 2002; 11: 1407–1435.
33. Zhou J., Hu N., Pan Y. Preliminary studies on the chemical characterization and antioxidant properties of acid polysaccharides from *Sargassum fisiforme*. *J. Zheiang Univ. Science B.* 2008; 9 (9): 721–727.
34. Wang X.M., Zhang Q.B., Cui Y.Q. Neuroprotective effect of fucoidan against 6-OHDA-induced damage and its mechanism on MN9D cell line. *Chinese J. Neuromed.* 2010; 9 (3):
35. O'Sullivan A.M., O'Caillaghan Y.C., O'Gredy M.N., Queguineur B., Hanniffy D., Troy D.J., Kerri J.P., O'Brien N.M. In vitro and cellular antioxidant activities of seaweed extracts prepared from five brown seaweeds harvested in spring from the west coast of Ireland. *Food Chemistry.* 2011; 126: 1064–1070.
36. Magalhaes K.D., Costa L.S., Fidelis G.P., Cordeiro S.H., Sabry D.A., Oliveira R.M., Nobre L.T.D.B., Dantas-Santos N., Camara R.B.G., Albuquerque I.R.L., Cordeiro S.H., Sabry D.A., Costa M.S.S.P., Alves L.G., Rocha L.G. Anticoagulant, antioxidant and antitumor activities of heterofucans from the seaweed *Dictyopteris delicatula*. *Int. J. Mol. Sci.* 2011; 12: 3352–3365.
37. Costa L.S., Fidelis G.P., Cordeiro S.L., Oliveira R.M., Sabry D.A., Camara R.B.G., Nobre L.T.D.B., Costa M.S.S.P., Almedia-Lima J., Farias E.H.C., Leite E.L., Rocha H.A.O. Biological activities of sulfated polysaccharides from tropical seaweed. *Biomed. Pharmacother.* 2010; 64: 21–28.
38. Zhang Z., Wang X., Liu X., Hou Y., Zhang Q. Extraction of polysaccharides from five alga and their potential antioxidant activity in vitro. *Carbohydr. Polym.* 2010; 82: 118–121.
39. Camara R.B.G., Costa L.S., Fidelis G.P., Nobre L.T., Dantas-Santos N., Cordiro S.L., Costa M.S., Alves L.G., Rocha H.A. Heterofucans from the brown seaweed *Canistocarpus cervicornis* with anticoagulant and antioxidant activities. *Mar. Drugs.* 2011; 9 (1): 124–138.
40. Costa L.S., Fidelis G.P., Telles C.B.S., Dantas-santos N., Camara R.B., Cordiro S.L., Costa M.S., Almedia-Lima J., Melo-Silveira R.F., Oliveira R.M., Albuquerque I.R., Andrade G.P., Rocha H.A. Antioxidant and antiproliferative activities of heterofucans from the seaweed *Sargassum filipendula*. *Mar. Drugs.* 2011; 9: 952–966.
41. Kim S.H., Choi D.S., Athucorala Y., Jeon Y.J., Senevirathne M., Cho R. Antioxidant activity of sulfated polysaccharides isolated from *Sargassum fulvellum*. *JFSN.* 2007; 12 (2): 65–73.
42. Hwang P.A., Wu C.H., Gau S.Y., Chien S-Y., Hwang D-F. Antioxidant and immune-stimulating activities of hotwater extract from seaweed *Sargassum hemiphylum*. *J. Marine Sci. Technol.* 2010; 18 (1): 41–46.
43. Peerapompisal Y.D., Jamjai T., Taesotkul Y. et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of brown marine alga *Padina mirror Yamada*. *Chang Mai J. Sci.* 2010; 37: 507–516.
44. Qi H., Zhang Q., Chen R., Niu X., Li Z. Antioxidant activity of different sulfat content derivatives of polysaccharide extracted from *Ulva pertusa* (Chlorophyta) in vitro. *Int. J. Biol. Macromol.* 2005; 37: 195–199.
45. Ruperez P., Ahrazem O., Leal J.A. Potential antioxidant capacity of sulfated polysaccharides from the edible seaweed *Fucus vesiculosus*. *J. Agric J. Food Chem.* 2002; 50: 840–845.
46. Akyol O., Herken H., Uz E., Fadillioqlu E., Unai S., Soquit S., Ozyurt H., Savas H.A. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/ antioxidant imbalance. *Progr. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatr.* 2002; 26: 995–1005.
47. Cho M.L., Kang I.G., Won M.H., Lee H.S., You S.G. The antioxidant properties of ethanol extracts and their solvent

- partitioned fractions from various green seaweeds. *J. Medicinal Food*. 2010; 13 (5): 1232–1239.
48. Fitton J.H. Therapies from fucoidan. *Marine Drug*. 2011; 9: 1731–1760.
 49. Luo D., Zhang Q., Wang H., Cui Y., Sun Z., Yang J., Zheng Y., Jia J., Yu F., Wang X. Fucoidan protects against dopaminergic neuron death in vivo and in vitro. *Eur. J. Pharmacol.* 2009; 617 (1–3): 33–40.
 50. Gao Y., Yin J., Shen J., Shen J., Wang H., Wu Y., Jin H. Fucoidan, a sulfate polysaccharide from brown algae, improves cognitive impairment induced by infusion A β peptide in rats. *Environ. Pharmacol.* 2012; 33 (2): 304–311.
 51. Jhamandas J.H., Wie M.B., Harris K., MacTavish D., Kar S. Fucoidan inhibits cellular and neurotoxic effects of β -amyloid in cholinergic basal forebrain neurons. *Eur. J. Neurosci.* 2005; 21 (10): 2649–2659.
 52. Mishra S., Palanivelu K. The effect of curcumin (turmeric) on Alzheimer's disease: an overview. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2008; 11 (1): 13–19.
 53. Bartus R.T. On neurodegenerative diseases, models and treatment strategies: lessons forgotten a generation following the cholinergic hypothesis. *Exp. Neurol.* 2000; 163: 495–529.
 54. Stirk W., Reinecke D., van Staden J. Seasonal variation in antifungal, antibacterial and acetylcholinesterase activity in seven South African Seaweeds. *J. Appl. Phycol.* 2007; 19: 271–276.
 55. Yoon N.Y., Lee S.H., Yong L., Kim S.K. Phlorotannins from *Ishige okamurae* and their acetyl- and butyrylcholinesterase inhibitory effects. *J. Funct. Foods*. 2009; 1: 331–335.
 56. Butterfield D.A. Amyloid β -peptide (1–42)-induced oxidative stress and neurotoxicity: implications for neurodegeneration in Alzheimer's disease brain. *Free Rad. Res.* 2002; 36: 1307–1313.
 57. Ji A., Yao Y., Che O., Wang B., Sun L., Li X., Xu F. Isolation and characterization of sulfated polysaccharide from the *Sargassum pallidum* (Turn.) and its sedative/hypnotic activity. *J. Medicinal Plants Res.* 2011; 5 (21): 5240–5246.
 58. Sun L.S., Li L., Xu J.P. Sedative and hypnotic effect of sulfated polysaccharide from brown seaweed. *Chin. J. Clin. Rehabil.* 2006; 10: 127–129.
 59. Matta C.B.B., Souza E.T., Queiroz A.C. Antinociceptive and anti-inflammatory activity from algae of the genus *Caulerpa*. *Mar. Drugs*. 2011; 9 (3): 307–318.
 60. Coura C.O., Araujo I.V.V., Vanderlei E.S., Quindere A.L., Fontes B.R., Querroz I.N.L., Menezes D.B., Bezerra M.M., Silva A.A.R., Chaves H.V., Jorge R.J.B., Evangelista J.S.A.M., Benevides N.M.B. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of sulfated polysaccharides from the red seaweed *Gracillaria cornea*. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2012; 110 (4): 335–341.
 61. Doh-ura K., Kuge T., Uomoto M., Nishizawa Y., Masahiko I. Prophylactic effect of dietary seaweed fucoidan against enteral prion infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51 (6): 2274–2277.
 62. Shkundina I.S., Ter-Avanesyan M.D. Prions. *Biological chemistry reviews - Uspekhi biologicheskoi khimii.* 2006; 46: 3–42.
 63. Zuev V.A. Prions — a new class of infectious agents. *Antibiotics and chemotherapy - Antibiotiki i khimioterapiya.* 1999; 10: 33–38.
 64. Pokrovskii V.I., Kiselev O.I. Molecular basis of prion diseases. *Bulletin of RAMS - Vestnik RAMN.* 1998; 10: 45–55.
 65. Pokrovskii V.I., Kiselev O.I., Cherkasskii B.L. Priony i prionnye bolezni [Prions and prion diseases]. *Moscow, RAMN.* 2004. p. 192–193.
 66. Ouidja M.O., Petit E., Kerros M.E., Ikeda Y., Morin C., Carpentier G., Barritault D., Brugere-Picoux J., Deslys J., Adjou K., Papy-Garcia D. Structure-activity studies of heparin mimetic polyanions for anti-prion therapies. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007; 363 (1): 95–100.
 67. Horonchik S., Tzaban O., Zaken O.B., Yedidia Y., Papy-Garcia D., Barritault D., Vlodavsky I., Taraboulos A. Heparan sulfate is a cellular receptor for purified infectious prions. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 17062–17067.
 68. Irhimeh M.R., Fitton J.H., Loventhal R.M., Kongtawelert P. A quantitative method to detect fucoidan in human plasma using a novel antibody. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2005; 27: 705–710.
 69. Guimaraes M.A.M., Mourao A.S. Urinary excretion of sulfated polysaccharides administered to Wistar rats suggest a renal permselectivity to these polymers based on molecular size. *Biochim. Biophys. Acta.* 1997; 1335: 161–172.
 70. Mabbot N.A., MacPherson G.G. Prions and their lethal journey to the brain. *Nat. Rev Microbiol.* 2006; 4: 201–211.
 71. Wang J.Y., Wen L.L., Huang Y.N., Chen Y.T., Ku M.C. Dual effects of antioxidants in neurodegeneration: direct neuroprotection against oxidative stress and indirect protection via suppression of glia-mediated inflammation. *Curr. Pharm. Des.* 2006; 12 (27): 3521–3533.
 72. Rolik I.S. Fetal'nye organopreparaty: klinicheskoe primeneniye [Fetal organopreparations in clinical use]. *Moscow, RegBiomed.* 2004. 336 p.
 73. Osipov K.V. Possibilities of applying high-tech peptide drugs in neurology. *Modern high technologies - Sovremennye naukoemkie tekhnologii.* 2010; 7: 107–111.

CONTACT INFORMATION

Besednova Nataliya Nikolaevna, RAMS academician, Senior Research Worker, Immunology Laboratory, G.P. Somova Research Institute of Epidemiology and Microbiology Siberian Branch of RAMS
Address: 690087, Vladivostok, Selskaya St., 1; **tel.:** (423) 244-24-46; **e-mail:** besednoff_lev@mail.ru
Somova Larisa Mikhailovna, PhD, Professor, Senior Research Worker, Laboratory of Pathomorphology and Electron Microscopy, G.P. Somova Research Institute of Epidemiology and Microbiology Siberian Branch of RAMS
Address: 690087, Vladivostok, Selskaya St., 1; **tel.:** (423) 244-14-38; **e-mail:** l_somova@mail.ru
Gulyaev Sergei Aleksandrovich, PhD, Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pacific State Medical University
Address: 690002, Vladivostok, Ostryakov av., 2; **e-mail:** s.gulaeva1941@yandex.ru
Zaporozhets Tat'yana Stanislavovna, PhD, Deputy Director for Science, G.P. Somova Research Institute of Epidemiology and Microbiology Siberian Branch of RAMS
Address: 690087, Vladivostok, Selskaya St., 1; **tel.:** (423) 244-24-34; **e-mail:** niiem_vl@mail.ru