

АНТИ-ВИЧ-1 АКТИВНОСТЬ ФУКОИДАНОВ ИЗ БУРЫХ ВОДОРОСЛЕЙ (КРАТ- КОЕ СООБЩЕНИЕ)

Н.В. Крылова¹, П.Г. Милованкин¹, М.Н. Носик², С.П. Ермакова³,
М.Ю.Щелканов^{1,4}

¹Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии
им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федера-
ция;

²Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток
им. И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация;

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

⁴Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россий-
ская Федерация

Формирование лекарственной устойчивости вируса иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1) обуславливает актуальность поиска альтернативных средств, способных ингибировать репликацию этого вируса. Была изучена анти-ВИЧ-1 активность фукоиданов из бурых водорослей *Alaria marginata*, *Alaria ochotensis*, *Laminaria longipes*, *Saccharina cichorioides*, *Saccharina guranovae* и *Tauya basicrassa*. Установлено, что все фукоиданы проявили значительную противовирусную активность, влияя на ранние стадии взаимодействия вируса с клеткой. Фукоидан из *S. cichorioides* продемонстрировал самую высокую вирусингибирующую активность, блокируя прикрепление и проникнове-
ние вируса в клетки хозяина.

Ключевые слова: фукоиданы, бурые водоросли, ВИЧ-1, анти-ВИЧ-1 активность.

ANTI-HIV-1 ACTIVITY OF FUCOIDANS FROM BROWN ALGAE (SHORT COMMUNICA- TION)

N.V Krylova¹, P.G. Milovankin¹, M.N. Nosik², S.P. Ermakova³, M.Yu. Shchelkanov^{1,4}

¹G.P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Federal Service for Surveil-
lance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russia;

²I.I. Mechnikov Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia;

³G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch, Russian Academy
of Sciences, Vladivostok, Russia;

⁴Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia.

The development of drug resistance of the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) de-
termines the relevance of the search for alternative agents capable of inhibiting the replication
of this virus. The anti-HIV-1 activity of fucoidans from the brown algae *Alaria marginata*, *Alar-
ia ochotensis*, *Laminaria longipes*, *Saccharina cichorioides*, *Saccharina guranovae*, and
Tauya basicrassa was studied. It was found that all fucoidans exhibited significant antiviral ac-
tivity, affecting the early stages of virus-cell interaction. Fucoidan from *S. cichorioides* demon-
strated the highest virus-inhibitory activity, blocking the attachment and penetration of the virus
into host cells.

Keywords: fucoidans, brown algae, HIV-1, anti-HIV-1 activity.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) (Ortervirales:Retroviridae, *Lentivirus*), обладающий
чрезвычайно высокой генетической изменчивостью [9, 10], остаётся чрезвычайно серьёзной про-
блемой общественного здравоохранения. По данным ВОЗ, на конец 2023 г. в мире насчитыва-
лось 39,9 миллионов ВИЧ-инфицированных, а интегральная смертность состави-
ла 42,3 миллиона [12]. С появлением высокоэффективной антиретровирусной терапии (HAART –
highly active antiretroviral therapy) ВИЧ-инфекция перешла в категорию контролируемых хрониче-
ских заболеваний [8, 13], хотя поиск дополнительных терапевтических подходов не прекращает-

ся [1, 3, 7]. На сегодняшний день, в клинической практике для лечения ВИЧ-инфекции применяются более 40 антиретровирусных препаратов, направленных на блокирование определенных стадий жизненного цикла ВИЧ [11]. В последнее время повышенный интерес вызывают средства подавления репликации ВИЧ на основе фукоиданов – сульфатированных полисахаридов из бурых водорослей (Phaeophyceae) [2].

Целью настоящей работы было изучение анти-ВИЧ-1 активности фукоиданов из бурых водорослей Охотского и Японского морей: *Alaria marginata*, *Alaria ochotensis*, *Laminaria longipes*, *Saccharina cichorioides*, *Saccharina guranovae* и *Tauya basicrassa*.

Материалы и методы

Изучение цитотоксичности исследуемых фукоиданов на культуре клеток МТ-4 и противовирусной активности соединений в отношении ВИЧ-1 суб-субтипа А6 (GenBank: BankIt2701146 VSMO71 OQ979188) проводили с помощью метода ингибирования цитопатогенного действия вируса (МТТ-тест) [4-6] и ингибирования формирования синцитий в клетках. Рассчитывали 50% цитотоксические концентрации (CC_{50}), 50% ингибирующие концентрации (IC_{50}) и селективный индекс ($SI = CC_{50}/IC_{50}$) тестируемых соединений. В качестве позитивного контроля использовались следующие коммерческие антиретровирусные препараты: Этравирин®, Ставудин®, Ралтегравир®, Индинавир®.

Результаты и обсуждение

Цитотоксичность фукоиданов, полученных из разных водорослей показала, что полисахариды обладали низкой токсичностью по отношению к клеткам МТ-4: их CC_{50} превышали 1000 мкг/мл, тогда как CC_{50} коммерческих препаратов находилась в диапазоне 50-70 мкг/мл.

Установлено, что исследуемые соединения способны подавлять репликацию ВИЧ-1 на разных стадиях жизненного цикла вируса. Наибольшая противовирусная активность фукоиданов наблюдалась на ранней стадии инфекции (при одновременном воздействии вируса и соединения на клетки). При этом селективный индекс (SI) всех исследованных фукоиданов (за исключением одного из соединений) превышал таковой препарата Индинавир (имеющий наивысший SI среди коммерческих препаратов) в среднем в 4 раза ($p \leq 0,05$). Фукоидан из *Saccharina cichorioides* подавлял репликацию вируса наиболее эффективно (в 5,3 раза) по сравнению с Индинавир ($SI = 164,4$ и $SI = 31$ соответственно) ($p \leq 0,05$).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что наибольшую анти-ВИЧ-1 активность фукоиданы проявляли при одновременном воздействии на клетки соединений и вируса. Мы предполагаем, что механизмы, лежащие в основе их противовирусного действия, связаны в первую очередь с блокированием прикрепления и проникновения вируса в клетку-хозяина. Кроме того, подавление образования синцития также указывает на то, что изученные соединения ингибируют не только адсорбцию вируса, но и передачу вируса от клетки к клетке.

Литература

1. Грибкова Н.В., Еремин В.Ф., Вотяков В.И. и др. Подавление репродукции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) цитокиноподобным антивирусным фактором // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1996. - № 5. – С. 27-29.
2. Кузнецова Т.А., Запорожец Т.С., Ермакова С.П. и др. Адъюванты на основе полисахаридов из гидробионтов Тихого океана. - Владивосток: Дальнаука, 2023. - 326 с.
3. Пахомов В.И., Соколов А.Е., Карамов Э.В. и др. Способ повышения резистентности клеток к патогенному действию вируса иммунодефицита человека и подавление его репродукции // Патент Российской Федерации на изобретение № 2084212. Приоритет изобретения 04.04.1996; дата государственной регистрации: 20.07.1997; 5 с.
4. Щелканов М.Ю., Еремин В.Ф., Сахурия И.Б. и др. Дегидрогеназная активность инфицированных клеток и биологические свойства различных вариантов ВИЧ-1 // Биохимия. – 1999. – Т. 64, № 4. – С. 513-519.
5. Щелканов М.Ю., Сахурия И.Б., Бурунова В.В. и др. Дегидрогеназная активность ВИЧ-инфицированных клеток при анализе результатов МТТ-теста // Иммунология. – 1999. – Т. 20, № 1. – С. 37-41.
6. Щелканов М.Ю., Сахурия И.Б., Полякова Е.Б. и др. Повышение качества МТТ-метода с помощью микродозаторных наконечников специальной конструкции // Иммунология. – 1998. – Т. 19, № 4. – С. 57-59.
7. Щелканов М.Ю., Ярославцева Н.Г., Емельянов А.В. и др. Модель функционирования верхушечного эпитопа V3-петли gp120 ВИЧ-1 в составе комплекса с антителами // Молекулярная биология. – 1998. – Т. 32, № 6. – С. 1062-1074.
8. Barre-Sinoussi F., Ross A.L., Delfraissy J. Past, present and future: 30 years of HIV research // Nat. Rev. Microbiol. – 2013. - N 11. – P. 877-883.
9. Karamov E.V., Yaroslavl'tseva N.G., Shchelkanov M.Yu., et al. Antigenic and genetic relations between different HIV-1 subtypes in Russia // Immunol. Infect. Dis. – 1996. - N 6. – P. 15-24.

10. Shchelkanov M.Yu., Yudin A.N., Antonov A.V., et al. Variability Analysis of HIV-1 gp120 V3 Region: II. Hierarchy of taxons // Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. – 1997. – V. 15, N 2. – P. 231-241.

11. Very Well Health. List of Approved HIV Antiretroviral Drugs. (Updated on 23 August 2023). Available online: <https://www.verywellhealth.com/list-of-approved-hiv-antiretroviral-drugs-49309> (accessed on 15 April 2024).

12. WHO. HIV and AIDS. Fact Sheets. (Updated 22 July 2024). Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (accessed on 16 September 2024).

13. Zhang X. Anti-retroviral drugs: Current state and development in the next decade // Acta Pharm. Sin. B. – 2018. - N 8. – P. 131-136.

Сведения об ответственном авторе:

Крылова Наталья Владимировна – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории респираторных вирусных инфекций ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора, тел. +7(908)448-64-23, e-mail: krylovanatalya@gmail.com
