

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
НЕКРАХМАЛЬНЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ
РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

© *И.В. Черных, Е.Е. Кириченко, А.В. Щулькин, Н.М. Попова,
А.А. Котлярова, Е.Н. Якушева*

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия

Ингибирование белка-транспортера гликопротеина-Р (АВСВ1-белок, Pgp) представляется перспективной задачей для повышения эффективности фармакотерапии ряда патологий: опухолевых заболеваний, эпилепсии, нарушения мозгового кровообращения. Pgp представляет собой крупный трансмембранный белок, осуществляющий эффлюкс широкого спектра эндо- и ксенобиотиков из клетки, он играет важную роль в фармакокинетике многих лекарственных веществ. На данный момент ни один синтетический ингибитор транспортера не применяется в клинической практике вследствие неизбежности действия, токсичности и высокой стоимости. Лекарственные растительные средства оказывают разносторонние фармакологические эффекты, обладают большой широтой терапевтического действия, редко вызывают нежелательные лекарственные реакции, экономически доступны. В настоящем обзоре представлены результаты экспериментов, анализирующих принадлежность олиго- и полисахаридов к субстратам и ингибиторам Pgp, что является предпосылкой к проведению соответствующих исследований для других полисахаридов растительного происхождения. Описаны возможности применения некрахмальных растительных полисахаридов в комплексной терапии опухолей, так как наряду с потенциальным ингибированием транспортера, они оказывают противоопухолевое действие, а также могут способствовать коррекции побочных эффектов цитостатиков. Представлены перспективы использования некрахмальных полисахаридов растительного происхождения для повышения эффективности нейропротекторной терапии, поскольку они не только могут увеличить проникновение нейропротекторов через гематоэнцефалический барьер, ингибируя Pgp, но и обладают собственной нейропротекторной активностью, а также рядом фармакологических эффектов, которые могут дать положительный результат в комплексном лечении патологий головного мозга. Таким образом, исследование некрахмальных растительных полисахаридов, их выделение и создание лекарственных средств на их основе является перспективным направлением современной медицины.

Ключевые слова: *гликопротеин-Р, АВСВ1-белок, ингибиторы, полисахариды растительного происхождения, противоопухолевые средства, нейропротекторы.*

POSSIBILITIES OF USE OF PLANT DERIVED NON-STARCH POLYSACCHARIDES IN CLINICAL PRACTICE

I.V. Chernykh, E.E. Kirichenko, A.V. Shchulkin, N.M. Popova,
A.A. Kotlyarova, E.N. Yakusheva

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Inhibition of P-glycoprotein transporter protein (ABCB1-protein, Pgp) is a promising method to increase the effectiveness of pharmacotherapy in different pathologies: neoplastic diseases, epilepsy, cerebral circulation disorders. Pgp is a large transmembrane protein that provides efflux of a wide range of endo- and xenobiotics from cells, and plays a significant role in pharmacokinetics of many medical drugs. Nowadays not a single synthetic inhibitor of the transporter is used in clinical practice due to non-selectivity of action, toxicity and high cost. Medicinal herbal remedies possess different pharmacological and therapeutic effects, rarely cause side effects and are economically accessible. This review presents the results of experiments in which affiliation of the oligo- and polysaccharides to substrates and inhibitors of Pgp was analyzed, and which precondition further studies of other plant derived polysaccharides. Possibilities of using plant derived non-starch polysaccharides in complex therapy of tumors are described, since along with potential inhibition of the transporter, they possess an antitumor effect and can also assist in correction of side effects of cytostatics. The prospects of using plant derived non-starch polysaccharides for improvement of the effectiveness of neuroprotective therapy are presented, because they not only can increase the penetration of neuroprotective drugs across the blood-brain barrier through Pgp inhibition, but also possess their own neuroprotective activity, as well as a number of pharmacological effects that can give a positive result in the complex treatment of brain pathologies. Thus investigations of plant non-starch polysaccharides, their isolation and development of medical drugs on their basis is a promising direction of modern medicine.

Keywords: *P-glycoprotein, ABCB1-protein, inhibitors, plant derived polysaccharides, antineoplastic agents, neuroprotective drugs.*

Актуальной проблемой современной медицины является резистентность заболеваний к проводимой фармакотерапии. Одной из причин неэффективности лекарственных средств считается повышенная активность белка-транспортера гликопротеина-Р (ABCB1-белок, Pgp), который выводит лекарственные вещества, являющиеся его субстратами, из клеток-мишеней или снижает их концентрацию в крови и тканях [1].

Pgp – это крупный трансмембранный белок, с широкой субстратной специфичностью, осуществляющий эффлюкс большого числа эндо- и ксенобиотиков, в том числе лекарственных средств, из клетки [1]. Впервые транспортер был обнаружен в опухоле-

вой ткани, где его интенсивное функционирование обуславливает снижение проницаемости клеточных мембран для противоопухолевых средств, что приводит к развитию феномена множественной лекарственной устойчивости [2]. В последующих исследованиях Pgp был выявлен во многих органах и тканях человека и животных (желудочно-кишечном тракте, печени, почках, тканевых барьерах), поэтому считается, что он играет ключевую роль в фармакокинетике лекарственных препаратов.

Локализуясь в энтероцитах, транспортер снижает всасывание субстратов в кишечнике; в гистогематических барьерах (гематоэнцефалическом, гематоовариальном,

гематотестикулярном и гематоплацентарном) – препятствует их проникновению в забарьерные органы, а в гепатоцитах и почечном эпителии опосредует выведение субстратов в просвет желчных протоков и почечных канальцев [1,3]. Особого внимания заслуживает функционирование транспортера в гематоэнцефалическом барьере, поскольку возрастание его активности в нем может быть причиной снижения эффектив-

ности противоэпилептической и нейропротекторной терапии [1,3]. Учитывая вышеизложенное, ингибирование белка-транспортера Pgp является перспективной задачей для повышения эффективности фармакотерапии ряда патологий.

В настоящее время разработано три поколения веществ-ингибиторов Pgp. Их краткая характеристика представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика ингибиторов Pgp [4-6]

Поколение	Примеры	Свойства	Недостатки
1	Верапамил, йохимбин, резерпин, тамоксифен, торимифен, трифтороперазин, хинидин, циклоспорин	Неизбирательны, обладают низкой аффинностью связывания с Pgp	Являются субстратами Pgp, других транспортеров и ферментных систем метаболизма; фармакологически активны; для достижения эффекта ингибирования транспортера нужны высокие дозы
2	Dexniguldipine, dexverapamil, dofequidar fumarate [MS-209], valspodar [PSC 833]	Более специфичны, чем ингибиторы первого поколения	Являются субстратами Pgp и других транспортеров и ферментных систем
3	Biricodar [VX-710], cyclopropyl di benzosuberanezosuquidar [LY335979], elacridar [GF120918/GG918], laniquidar [R101933], mitotane [NSC-38721], tariquidar [XR9576], ONT-093, HM30181	Высокая специфичность; избирательно и эффективно ингибируют Pgp	Отсутствуют

Оптимальными синтетическими ингибиторами транспортера являются ингибиторы третьего поколения, которые обладают низкой токсичностью и избирательностью действия. Однако их использование может привести к усилению системных побочных эффектов назначаемых лекарственных препаратов. Так, при применении тариквидара повышается содержание цитостатических и противоэпилептических средств не только в ткани-мишени, но и в плазме крови и, как следствие, увеличивается частота развития нежелательных лекарственных реакций [7]. Следует также отметить, что ингибиторы Pgp третьего поколения имеют высокую стоимость. Таким образом, на данный момент ни один известный синтетический ингибитор белка-транспортера не используется в клинической практике.

В настоящее время актуальным направлением развития фармакологии является поиск и исследование новых лекарственных препаратов растительного происхождения [8]. Лекарственные растительные средства имеют ряд преимуществ: оказывают разносторонние фармакологические эффекты, обладают значительной широтой терапевтического действия, редко вызывают побочные эффекты, в том числе и аллергические реакции, экономически доступны [9].

Данными преимуществами обладают и полисахариды растительного происхождения, которые активно используются в медицинской практике в основном в виде галеновых препаратов, содержащих комплекс действующих веществ. Так, в качестве отхаркивающего средства применяются корни алтея лекарственного (*Althaea officinalis*).

nalis L.) в виде сиропа; как слабительное используются слоевища ламинарии (*Laminaria japonica Aresch*), как смягчительное и обволакивающее – слизь из семян льна (*Linum usitatissimum L.*) и т.д. [10].

В последние годы ведутся исследования фармакологической активности некрахмальных полисахаридов (негидролизующихся амилазой) высших растений и водорослей и разработка на их основе лекарственных препаратов, содержащих индивидуальные вещества.

Применение некрахмальных растительных полисахаридов в качестве ингибиторов Pgp возможно благодаря особенностям их химического строения, так как молекула полисахаридов часто включает функциональные группы, характерные для блокаторов белка-транспортера [11]. Такая химическая структура свойственна так называемым инкрустирующим полисахаридам и водорастворимым пектинам (структурным гетерополисахаридам), которые содержат аминокислоты, полипептидные цепи и уроневые кислоты, способные образовывать сложноэфирные группировки. Также строение полисахаридов позволяет ввести в их молекулы дополнительные функциональные группы путем химического синтеза. Следует отметить, что в структуре полисахаридов содержатся высокоэлектроотрицательные атомы кислорода, которые предоставляют электронные пары для формирования внутримолекулярных водородных связей и связей с молекулой Pgp.

В ряде работ показана принадлежность поли- и олигосахаридов к числу субстратов транспортера. Поскольку одним из механизмов изменения функциональной активности Pgp является взаимодействие вещества с частями его молекулы (субстрат-связывающими и другими сайтами) с возможным изменением пространственной структуры, поэтому субстраты транспортера считаются его потенциальными ингибиторами [12].

Установлено, что обработка культуры клеток, гиперэкспрессирующих Pgp, модифицированным циклодекстрином (*heptakis*

(2,6-di-O-methyl)-beta-cyclodextrin) увеличивает проницаемость мембран для субстратов транспортера в обоих направлениях, то есть уменьшает его активность, возможно, за счет нарушения микроокружения в мембране [13].

В эксперименте *in vitro* на культуре опухолевых клеток выявлено, что гепарин, который является отрицательно заряженным высокосульфатированным полисахаридом, увеличивает проникновение в клетки химиопрепаратов-субстратов Pgp за счет подавления функциональной активности транспортера. Это явление может быть связано со способностью гепарина взаимодействовать с экстрацеллюлярно расположенными белками (факторы роста, компоненты матрикса) и модулировать их активность за счет своего заряда [14]. В исследовании на культуре клеток опухоли молочной железы человека MDA-MB231 путем анализа внутриклеточного проникновения субстрата транспортера – ацетоксиметилового эфира кальцеина также показано, что нефракционированный гепарин ингибирует функционирование Pgp [15].

Установлено, что ряд смолистых гликозидов (гликолипиды, или липоолигосахариды) из семян ипомеи белой (*Ipomoea alba*) увеличивает восприимчивость культуры химиорезистентных клеток карциномы груди человека к винбластину [16].

В эксперименте *in vitro* выявлено, что олигомеры гиалуроновой кислоты способствуют проникновению доксорубина в опухолевые клетки периферических нервных оболочек, а также повышают цитотоксичность химиопрепарата *in vivo* [17].

Показано, что инкубирование культуры опухолевых клеток, экспрессирующих Pgp, в течение четырех часов с твердыми липидными наночастицами (стеариновая кислота и сурфактант: лецитин и полксамер 188) с паклитакселем, подвергнутых модификации ультразвуком с применением 2-гидроксипропил-β-циклодекстриновой системы, приводило к повышению аккумуляции внутри клеток химиопрепарата в большей степени, чем при инкубации с

классическим ингибитором транспортера – верапамилом [18].

Установлена перспективность применения наночастиц на основе декстрана для доставки доксорубина в клетки опухолей с множественной лекарственной устойчивостью [19].

Результаты приведенных экспериментов создают предпосылки для изучения принадлежности и других доступных растительных полисахаридов к ингибиторам Pgp.

Особого внимания заслуживает возможность применения некрахмальных полисахаридов растительного происхождения в комплексной терапии опухолей, поскольку наряду с потенциальным ингибированием транспортера и повышением проникновения химиопрепаратов в опухолевые клетки, ряд полисахаридов способен оказывать собственное противоопухолевое действие. Так, выявлено, что растительные полисахариды снижают рост и метастазирование бластом за счет индукции апоптоза в ткани [20]. Также показано, что масляная кислота, синтезирующаяся в кишечнике в процессе ферментации полисахаридов, способствует дифференцировке и апоптозу клеток карциномы толстой кишки, а также подавляет их пролиферацию, оказывая антинеопластическое действие [21].

В эксперименте на мышах с карциномой Льюиса установлено повышение эффективности химиотерапии при совместном применении циклофосфана и полисахаридного комплекса корневищ аира болотного и его фракций. Выявлено, что наиболее выраженная противоопухолевая и антиметастатическая активность характерна для кислой фракции комплекса [22].

Показано, что механизм противоопухолевого эффекта пектиновых полисахаридов, содержащих D-галактуроновую кислоту, обусловлен их способностью взаимодействовать со специфическими рецепторами на мембране макрофагов, что приводит к образованию цитокинов и фактора некроза опухолей [20]. Полисахариды, содержащие галактуронан, повышают экспрессию молекул главного комплекса гис-

тосовместимости на поверхности опухолевых клеток, индуцируя активацию иммунных клеток, принимающих участие в противораковой защите [23].

Выявлено, что полисахариды аира болотного при введении на фоне иммунодепрессии, вызванной циклофосфаном, способствуют формированию специфического иммунного ответа по Т-типу, увеличивая активность клеток лимфоузлов по отношению к опухолевым клеткам [24].

Растительные полисахариды могут способствовать коррекции побочных эффектов цитостатиков. В эксперименте на мышах с карциномой Льюиса показано, что водорастворимые полисахариды мать-и-мачехи и аира болотного уменьшают гематотоксичность паклитаксела [25]. Полисахариды растительного происхождения могут быть эффективны для снижения гастроинтоксичности противоопухолевых средств: противоязвенный эффект выявлен у фукоиданов, хитозана, коллоидного комплекса висмут-пектина, низкоэтерифицированного пектина [26-28]. Пектиновые полисахариды также рассматривают в качестве пребиотиков для коррекции дисбиоза в кишечнике, развивающегося на фоне приема цитостатиков [29].

Весьма интересна перспектива применения полисахаридов растительного происхождения для повышения эффективности нейропротекторной терапии, поскольку они не только могут увеличить проникновение нейропротекторов через гематоэнцефалический барьер за счет потенциального ингибирования Pgp, но и обладают собственной нейропротекторной активностью, а также рядом фармакологических эффектов, которые могут дать дополнительный положительный результат в комплексном лечении патологий головного мозга.

Известно, что оксид азота (NO) в высоких концентрациях вызывает повреждение и гибель нейронов [30]. Сульфатированные полисахариды оказывают нейропротекторный эффект за счет ингибирования NO-синтазы [31]. Установлено, что фукоидан, выделенный из водоросли *Lami-*

itaria japonica, в концентрации 125 мкг/мл уменьшает выделение оксида азота в клетках микроглии вследствие ингибирования фосфорилирования митогенактивируемой протеинкиназы и внеклеточной сигнал-регулируемой киназы [32]. В дозе 62,5 мкг/мл полисахарид снижает экспрессию поверхностного клеточного рецептора лейкоцитов CD11b, экспрессируемого гранулоцитами, естественными киллерами и макрофагами. Фукоидан оказывает протективное действие в отношении пролиферации астроцитов через регуляцию индуцибельной NO-синтазы [33].

На культурах клеток глиии BV2 и глиомы линии С6, индуцированной провоспалительными цитокинами (фактором некроза опухолей α , γ -интерфероном и интерлейкином 1 β), выявлен ингибирующий эффект фукоидана из бурой водоросли *Fucus vesiculosus* на синтез оксида азота [34].

Оксидативный стресс является важным звеном патогенеза многих неврологических заболеваний. В опытах *in vitro* и *in vivo* установлено антиоксидантное действие фукоидана из бурой водоросли *Laminaria japonica* [35]. Данный эффект полисахарид оказывает за счет блокады образования кислородных радикалов и увеличения уровней глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы и малонового диальдегида [35]. Антиоксидантная активность выявлена у полисахаридов ряда высших растений – рябины обыкновенной, зверобоя продырявленного, а также для каррагинанов [36].

Наличие у некрахмальных полисахаридов гипополипидемического, антикоагулянтного и антиишемического действия может оказать благоприятный эффект в комплексной терапии острого нарушения мозгового кровообращения.

Гипополипидемическое действие полисахаридов (хитозана, фукоиданов и др.) обусловлено тем, что они препятствуют всасыванию холестерина в кишечнике, повышают относительное содержание гидрофобных желчных кислот, которые сильнее гидрофильных ингибируют активность холестерин-7 α -гидроксилазы, подавляют

синтез холестерина в печени под влиянием короткоцепочечных жирных кислот (пропионовой, уксусной и масляной), образующихся при ферментации полисахаридов [37]. Кроме этого, хитозан способен образовывать ионные комплексы с жирами, в том числе с холестерином, и ингибировать их абсорбцию и рециркуляцию из кишечника в печень [37].

Антикоагулянтный эффект выявлен у пектинов. Они изменяют характеристики фибриновой сети, которая становится более проницаемой, менее прочной при растяжении и легко лизируется [38].

Фукоиданы способны активировать образование сосудов и оказывать антиишемическое действие. Связываясь с факторами роста фибробластов, они защищают их от протеолиза и способствуют неоангиогенезу [39]. Также высокомолекулярные фукоиданы индуцируют высвобождение глюкозаминогликан-связанного стромального фактора-1, мобилизующего прогениторы стволовых клеток костного мозга, которые принимают участие в ангиогенезе [40].

Таким образом, представляется целесообразным оценить принадлежность некрахмальных растительных полисахаридов ряда растений (пижмы обыкновенной, мать-и-мачехи, аира болотного, бурой водоросли и др.), обладающих гастропротекторным, гепатопротекторным, антиоксидантным, мембранопротекторным [26-28,41], а также противоопухолевым и нейрпротекторным [34], эффектами на принадлежность к ингибиторам гликопротеина-Р. Выделение, модификация и создание лекарственных средств на основе растительных полисахаридов является перспективным направлением современной фармакологии. Исследование специфической активности некрахмальных растительных полисахаридов, в том числе их потенциальной способности ингибировать белок-транспортер гликопротеин-Р, позволит уточнить особенности их фармакокинетики и фармакодинамики, а в последующем оптимизировать фармакотерапию ряда заболеваний.

Литература

1. Кулес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., и др. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Liu Z.H., Ma Y.L., He Y.P., et al. Tamoxifen reverses the multi-drug-resistance of an established human cholangiocarcinoma cell line in combined chemotherapeutics // *Molecular Biology Reports*. 2010. Vol. 14. P. 169-177. doi: 10.1007/s11033-010-0291-z
3. Якушева Е.Н., Черных И.В., Щулькин А.В., и др. Экспрессия гликопротеина-P в головном мозге крыс при окклюзии-реперфузии общей сонной артерии // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2015. Т. 23, №4. С. 44-50.
4. Lomovskaya O., Bostian K.A. Practical applications and feasibility of efflux pump inhibitors in the clinic – a vision for applied use // *Biochemical Pharmacology*. 2006. Vol. 71, №7. P. 910-918. doi:10.1016/j.bcp.2005.12.008
5. Darby R.A., Callaghan R., McMahon R.M. P-glycoprotein inhibition; the past, the present and the future // *Current Drug Metabolism*. 2011. Vol. 12, №8. P. 722-731. doi:10.2174/138920011798357006
6. Pusztai L., Wagner P., Ibrahim N., et al. Phase II study of tariquidar, a selective P-glycoprotein inhibitor, in patients with chemotherapy – resistant, advanced breast carcinoma // *Cancer*. 2005. Vol. 104, №4. P. 682-691. doi: 10.1002/cncr.21227
7. Srivalli K.M.R., Lakshmi P.K. Overview of P-glycoprotein inhibitors: a rational outlook // *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012. Vol. 48, №3. P. 353-367. doi: 10.1590/S1984-82502012000300002
8. Щулькин А.В., Попова Н.М., Черных И.В. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: современное состояние проблемы // *Наука молодых (Egreditio Juvenium)*. 2016. Т. 4, №2. С. 30-35.
9. Енгальчева Е.Е., Якушева Е.Н., Сычев И.А., и др. Изучение гепатопротекторной активности полисахаридного комплекса цветков пижмы обыкновенной // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2015. Т. 23, №2. С. 50-55.
10. Зубов А.А. Использование препаратов из морских водорослей для профилактики и лечения патологических состояний // *Экология человека*. 1998. №3. С. 27-31.
11. Poongavanam V., Haider N., Ecker G.F. Fingerprint-based in silico models for the prediction of P-glycoprotein substrates and inhibitors // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2012. Vol. 20, №18. P. 5388-5395. doi:10.1016/j.bmc.2012.03.045
12. Carrigos M., Mir L.M., Orłowski S. Competitive and non-competitive inhibition of the multidrug-resistance-associated P-glycoprotein ATPase // *European Journal of Biochemistry*. 1997. Vol. 244, №2. P. 664-673. doi:10.1124/mol.62.6.1288
13. Fenivesi F., Fenivesi E., Szenté L., et al. P-glycoprotein inhibition by membrane cholesterol modulation // *European Journal of Pharmaceutical Science*. 2008. Vol. 34, №4-5. P. 236-242. doi:10.1016/j.ejps.2008.04.005
14. Cheng J.W., Zhang L.J., Hou Y.Q., et al. Association between MDR1 C3435T polymorphism and refractory epilepsy in the Chinese population: A systematic review and meta-analysis // *Epilepsy Behavior*. 2014. Vol. 36. P. 173-179. doi:10.1016/j.yebeh.2014.05.007
15. Angelini A., Febbo C.D., Ciofani G., et al. Inhibition of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by unfractionated heparin: a new potential chemosensitizer for cancer therapy // *Cancer Biology & Therapy*. 2005. Vol. 4, №3. P. 313-317. doi:10.4161/cbt.4.3.1503
16. Cruz-Morales S., Castaneda-Gomez J., Rosas-Ramirez D., et al. Resin glycosides from *Ipomoea alba* seeds as potential chemosensitizers in breast carcinoma cells // *Journal of Natural Products*. 2016. Vol. 79, №12. P. 3093-3104. doi:10.1021/acs.jnatprod.6b00782
17. Slomiany M.G., Grass G.D., Robertson A.D., et al. Hyaluronan, CD44, and emmprin regulate lactate efflux and membrane localization of monocarboxylate transporters in human breast carcinoma cells // *Cell, Tumor, and Stem Cell Biology*. 2009. Vol. 69, №4. P. 1293-1301. doi:10.1158/0008-5472
18. Baek J.S., Cho C.W. 2-Hydroxy-propyl- β -cyclodextrin-modified SLN of paclitaxel for overcoming P-glycoprotein function in multidrug-resistant breast cancer cells // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2013. Vol. 65, №1. P. 72-78.
19. Kobayashi E., Iyer A.K., Hornicek F.J., et al. Lipid-functionalized dextran nanosystems to overcome multidrug resistance in cancer: a pi-

- lot study // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2013. Vol. 471, №3. P. 915-925.
20. Niu Y.C., Liu J.C., Zhao X.M., et al. A low molecular weight polysaccharide isolated from *Agaricus Blazei* suppresses tumor growth and angiogenesis in vivo // *Oncology Reports*. 2009. Vol. 21, №1. P. 145-152.
21. Hague A., Elder D.J.E., Hicks D.J., et al. Apoptosis in colorectal tumor-cells. Induction by the short-chain fatty-acids butyrate, propionate and acetate and by the bile-salt deoxycholate // *International Journal of Cancer*. 1995. Vol. 60. P. 400-406.
22. Сафонова Е.А., Гурьев А.М., Разина Т.Г., и др. Повышение эффективности химиотерапии с помощью фармакологически активных фракций, выделенных из полисахаридного комплекса аира болотного (*Acorus calamus L.*) // *Российский биотерапевтический журнал*. 2012. Т. 11, №4. С. 55-58.
23. Iguchi C., Nio Y., Takeda T., et al. Plant polysaccharide PSK: cytostatic effects on growth and invasion; modulating effect on the expression of HLA and adhesion molecules on human gastric and colonic tumor cell surface // *Anticancer research*. 2001. Vol. 21. P. 1007-1013.
24. Лопатина Т.А., Гурьев А.М., Разина Т.Г., и др. Действие водорастворимых полисахаридов аира болотного на функциональную активность лимфоузлов в условиях цитостатической терапии перевиваемой опухоли // *Сибирский онкологический журнал*. 2006. №3. С. 59-63.
25. Сафонова Е.А., Разина Т.Г., Зуева Е.П., и др. Перспективы использования полисахаридов растений в комплексной терапии злокачественных опухолей // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012. Т. 75, №9. С. 42-47.
26. Yamamoto Y., Suzuki T., Hirano M., et al. Effect of fucoidan and fucoidan containing tea on gastric ulcer and non-ulcer dyspepsia // *The Japanese Journal of Pharmacology*. 2000. Vol. 28. P. 63-70.
27. Ito M., Ban A., Ishihara M. Anti-ulcer effects of chitin and chitosan, healthy foods in rats // *The Japanese Journal of Pharmacology*. 2000. Vol. 82. P. 218-225.
28. Katayama H., Nishimura T., Ochi S., et al. Sustained release liquid preparation using sodium alginate for eradication of *Helicobacter pylori* // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 1999. Vol. 22. P. 55-60.
29. Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics // *Nutrition Journal*. 1995. Vol. 125, №6. P. 1401-1412.
30. Block M.L., Zecca L., Hong J.S. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms // *Nature Reviews Neuroscience*. 2007. Vol. 8, №1. P. 57-69.
31. Беседнова Н.Н., Сомова Л.М., Гуляев С.А., и др. Нейропротекторные эффекты сульфатированных полисахаридов из морских водорослей // *Вестник РАМН*. 2013. Т. 68, №5. С. 52-59.
32. Cui Y.Q., Zhang L.J., Zhang T., et al. Inhibitory effect of fucoidan on nitric oxide production in lipopolysaccharide-activated primary microglia // *Clinical And Experimental Pharmacology And Physiology*. 2010. №37. P. 422-428.
33. Lee H.R., Do H., Lee S.R., et al. Effects of fucoidan on neuronal cell proliferation association with NO production through the iNOS pathway // *Journal of Food Science and Nutrition*. 2007. Vol. 12. P. 74-78.
34. 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 // *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2010. Vol. 21, №8. P. 671-679.
35. Luo D., Zhang Q., Wang H., et al. Fucoidan protects against dopaminergic neuron death in vivo and in vitro // *European Journal of Pharmacology*. 2009. Vol. 617, №13. P. 33-40.
36. Злобин А.А., Мартинсон Е.А., Овечкина И.А., и др. Состав и свойства пектиновых полисахаридов зверобоя продырявленного *Hypericum perforatum L.* // *Химия растительного сырья*. 2011. №1. С. 33-38.
37. Крыжановский С.П., Богданович Л.Н., Беседнова Н.Н., и др. Гиполипидемические и противовоспалительные эффекты полисахаридов морских бурых водорослей у пациентов с дислипидемией // *Фундаментальные исследования*. 2014. №10. С. 93-100.
38. Huang R., Du Y., Yang J., et al. Influence of functional groups on the in vitro anticoagulant activity of chitosan sulfate // *Carbohydrate Research*. 2003. Vol. 338. P. 483-489.
39. Matou S., Helley D., Chabut D., et al. Effect of fucoidan on fibroblast growth factor-2-induced angiogenesis in vitro // *Thrombosis Research*.

2002. Vol. 106. P. 213-221.

40. Millet J., Jouault C.S., Mauray S., et al. Antithrombotic and anticoagulant activities of a low molecular weight fucoidan // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 1999. Vol. 81. P. 391-395.
41. Якушева Е.Н., Енгальчева Е.Е., Сычев И.А., Шулькин А.В. Изучение фармакологической активности полисахаридного комплекса цветков пижмы обыкновенной // *Фундаментальные исследования*. 2015. №7-5. С. 1070-1074.

References

- Kukes VG, Grachev SV, Sychev DA, et al. *Metabolizm lekarstvennykh sredstv. Nauchnye osnovy personalizovannoy meditsiny: rukovodstvo dlya vrachev*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ).
- Liu ZH, Ma YL, He YP, et al. Tamoxifen reverses the multi-drug-resistance of an established human cholangiocarcinoma cell line in combined chemotherapeutics. *Molecular Biology Reports*. 2010;14:169-77. doi:10.1007/s11033-010-0291-z
- Yakusheva EN, Chernykh IV, Shchulkin AV, et al. P-glycoprotein expression in brain during ischemia-reperfusion. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2015;23(4):44-50. (In Russ).
- Lomovskaya O, Bostian KA. Practical applications and feasibility of efflux pump inhibitors in the clinic – a vision for applied use. *Biochemical Pharmacology*. 2006;71(7):910-8. doi:10.1016/j.bcp.2005.12.008
- Darby RA, Callaghan R, McMahon RM. P-glycoprotein inhibition; the past, the present and the future. *Current Drug Metabolism*. 2011;12(8):722-31. doi:10.2174/138920011798357006
- Pusztai L, Wagner P, Ibrahim N, et al. Phase II study of tariquidar, a selective P-glycoprotein inhibitor, in patients with chemotherapy-resistant, advanced breast carcinoma. *Cancer*. 2005;104(4):682-91. doi:10.1002/cncr.21227
- Srivalli KMR, Lakshmi PK. Overview of P-glycoprotein inhibitors: a rational outlook. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012;48(3):353-67. doi:10.1590/S198482502012000300002
- Shchulkin AV, Popova NM, Chernykh IV. The original and generic drugs: current state of the problem. *Science of Young (Eruditio Juvenium)*. 2016;2:30-5. (In Russ).
- Engalycheva EE, Yakusheva EN, Sychev IA, et al. Study of hepatoprotective activity of flowers tansy polysaccharide complex *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2015;23(2):50-5. (In Russ).
- Zubov AA. Ispol'zovaniye preparatov iz morskikh vodorosley dlya profilaktiki i lecheniya patologicheskikh sostoyaniy. *Ekologiya cheloveka*. 1998;3:27-31. (In Russ).
- Poongavanam V, Haider N, Ecker GF. Fingerprint-based in silico models for the prediction of P-glycoprotein substrates and inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2012;20(18):5388-95. doi:10.1016/j.bmc.2012.03.045
- Carrigos M, Mir LM, Orlowski S. Competitive and Non-Competitive Inhibition of the Multidrug-Resistance-Associated P-glycoprotein ATPase. *European Journal of Biochemistry*. 1997;244(2):664-73. doi:10.1124/mol.62.6.1288
- Fenivesi F, Fenivesi E, Szente L, et al. P-glycoprotein inhibition by membrane cholesterol modulation. *European Journal of Pharmaceutical Science*. 2008;34(4-5):236-42. doi:10.1016/j.ejps.2008.04.005
- Cheng JW, Zhang LJ, Hou YQ, et al. Association between MDR1 C3435T polymorphism and refractory epilepsy in the Chinese population: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behavior*. 2014;36:173-9. doi:10.1016/j.yebeh.2014.05.007
- Angelini A, Febbo CD, Ciofani G, et al. Inhibition of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by unfractionated heparin: a new potential chemosensitizer for cancer therapy. *Cancer Biology & Therapy*. 2005;4(3):313-17. doi:10.4161/cbt.4.3.1503
- Cruz-Morales S, Castaneda-Gomez J, Rosas-Ramirez D, et al. Resin Glycosides from *Ipomoea alba* Seeds as Potential Chemo-sensitizers in Breast Carcinoma Cells. *Journal of Natural Products*. 2016;79(12):3093-104. doi:10.1021/acs.jnatprod.6b00782
- Slomiany MG, Grass GD, Robertson AD, et al. Hyaluronan, CD44, and Emmprin Regulate Lactate Efflux and Membrane Localization of Monocarboxylate Transporters in Human Breast Carcinoma Cells. *Cell, Tumor, and Stem Cell Biology*. 2009;69(4):1293-301. doi:10.1158/0008-5472
- Baek JS, Cho CW. 2-Hydroxypropyl β -cyclodextrin-modified SLN of paclitaxel for overcoming P-glycoprotein function in multidrug-resistant breast cancer cells. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2013;65(1):72-8. doi:10.1111/j.2042-7158.2012.01578.x

19. Kobayashi E, Iyer AK, Hornicek FJ, et al. Lipid-functionalized Dextran Nanosystems to Overcome Multidrug Resistance in Cancer: A Pilot Study. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2013;471(3):915-25. doi:10.1007/s11999-012-2610-2
20. Niu YC, Liu JC, Zhao XM, et al. A low molecular weight polysaccharide isolated from *Agaricus Blazei* suppresses tumor growth and angiogenesis in vivo. *Oncology Reports*. 2009; 21(1):145-52. doi:10.3892/or_00000201
21. Hague A, Elder DJE, Hicks DJ, et al. Apoptosis in colorectal tumor-cells. Induction by the short-chain fatty-acids butyrate, propionate and acetate and by the bile-salt deoxycholate. *International Journal of Cancer*. 1995;60:400-6. doi:10.1002/ijc.2910600322
22. Safonova EA, Guriev AM, Razina TG, et al. Increase of chemotherapy efficiency by means of fractions isolated from polysaccharides complex *Acorus Calamus L.* *Rossiyskiy bioterapevicheskiy zhurnal*. 2012;11(4):55-8. (In Russ).
23. Iguchi C, Nio Y, Takeda T, et al. Plant polysaccharide PSK: cytostatic effects on growth and invasion; modulating effect on the expression of HLA and adhesion molecules on human gastric and colonic tumor cell surface. *Anticancer research*. 2001;21:1007-13.
24. Lopatina KA, Guryev AM, Razina TG, et al. Influence of polysaccharides from *acorus calamus* rizomes on functional activity of murine lymphnode cells after experimental tumor chemotherapy. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2006;3:59-63. (In Russ).
25. Safonova EA, Razina TG, Zueva EP, et al. Prospects for the use of plant polysaccharides in complex treatment of malignant tumors. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2012; 75(9):42-7. (In Russ).
26. Yamamoto Y, Suzuki T, Hirano M, et al. Effect of fucoidan and fucoidan containing tea on gastric ulcer and non-ulcer dyspepsia. *The Japanese Journal of Pharmacology*. 2000;28:63-70.
27. Ito M, Ban A, Ishihara M. Anti-ulcer effects of chitin and chitosan, healthy foods in rats. *The Japanese Journal of Pharmacology*. 2000;82: 218-25. doi:10.1254/jjp.82.218
28. Katayama H, Nishimura T, Ochi S, et al. Sustained release liquid preparation using sodium alginate for eradication of *Helicobacter pylori*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 1999; 22:55-60. doi:10.1254/jjp.82.218
29. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *Nutrition Journal*. 1995;125(6):1401-2. doi:10.1093/jn/125.6.1401
30. Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nature Reviews Neuroscience*. 2007;8(1):57-69. doi:10.1038/nrn2038
31. Besednova NN, Somova LM, Gulyaev SA, et al. Neuroprotective effects of sulfated polysaccharides from seaweed. *Vestnik rossiysskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2013;68(5):52-9. (In Russ).
32. Cui YQ, Zhang LJ, Zhang T, et al. Inhibitory effect of fucoidan on nitrit oxide production in lipopolysaccharide-activated primary microglia. *Clinical And Experimental Pharmacology And Physiology*. 2010;37:422-8. doi:10.1111/j.1440-1681.2009.05314.x
33. Lee HR, Do H, Lee SR, et al. Effects of fucoidan on neuronal cell proliferation association with NO production through the iNOS pathway. *Journal of Food Science and Nutrition*. 2007;12:74-8. doi:10.3746/jfn.2007.12.2.074
34. Do H, Pyo S, Sohn EH. Suppression of iNOS expression by fucoidan is mediated by regulation of p38 MAPK, JAK/STAT, AP-1 and IFR-1, and dependents on up-regulation of scavenger receptor B1 expression in TNF- α and IFN- γ -stimulated C6 glioma cells. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2010;21(8):671-9. doi:10.1016/j.jnutbio.2009.03.013
35. Luo D, Zhang Q, Wang H., et al. Fucoidan protects against dopaminergic neuron death in vivo and in vitro. *European Journal of Pharmacology*. 2009;617(13):33-40. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.06.015
36. Zlobin AA, Martinson YA, Ovechkina IA, et al. Sostav i svoystva pektinovykh polisakharidov zveroboya prodyryavlennoy *Hypericum perforatum L.* *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*. 2011;1:33-8. (In Russ).
37. Kryzhanovsky SP, Bogdanovich LN, Besednova NN, et al. Hypolipidemic AND antiinflammatory effects of polysaccharides marine brown kelps in patients with dyslipidemia. *Fundamental research*. 2014;10:93-100. (In Russ).
38. Huang R, Du Y, Yang J, et al. Influence of functional groups on the in vitro anticoagulant activity of chitosan sulfate. *Carbohydrate Research*. 2003;338:483-9. doi:10.1055/s-0031-1299848

39. Matou S, Helley D, Chabut D, et al. Effect of fucoidan on fibroblast growth factor-2-induced angiogenesis in vitro. *Thrombosis Research*. 2002; 106:213-21. doi:10.1016/S0049-3848(02)00136-6
40. Millet J, Jouault CS, Mauray S, et al. Antithrombotic and anticoagulant activities of a low molecular weight fucoidan. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 1999;81:391-5.
41. Yakusheva EN, Engalycheva EE, Sychev IA, Shchulkin AV. Pharmacological evaluation polysaccharide complex flowers tansy. *Fundamental research*. 2015;2(4):45-54. (In Russ).

Дополнительная информация [Additional Info]

Источник финансирования. Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований № 18-315-00159 мол_a [**Financial support.** The work is supported by the grant of the Russian Foundation for Basic Research № 18-315-00159 mol_a.]

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить, в связи с публикацией данной статьи. [**Conflict of interests.** The authors declare no actual and potential conflict of interests which should be stated in connection with publication of the article.]

Участие авторов. Черных И.В. – концепция, сбор и перевод материала, написание текста. Щулькин А.В. – концепция, написание текста. Кириченко Е.Е., Котлярова А.А. – сбор и перевод материала. Попова Н.М. – сбор и перевод материала, написание текста. Якушева Е.Н. – концепция, написание текста, редактирование. [**Participation of authors.** I.V. Chernykh – concept, collection and translation of material, writing the text. A.V. Shchulkin – concept, writing the text. E.E. Kirichenko, A.A. Kotlyarova – collection and translation of material. N.M. Popova – collection and translation of material, writing the text. E.N. Yakusheva – concept, text writing, editing.]

Информация об авторах [Authors Info]

Черных Иван Владимирович – к.б.н., ассистент кафедры общей и фармацевтической химии ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [**Ivan V. Chernykh** – PhD in Biological sciences, Assistant of the Department of General Chemistry and Pharmacology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]
SPIN 5238-6165,
ORCID ID 0000-0002-5618-7607,
Researcher ID R-1389-2017.

Кириченко Екатерина Евгеньевна – к.б.н., ассистент кафедры общей и фармацевтической химии ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [**Ekaterina E. Kirichenko** – PhD in Biological sciences, Assistant of the Department of General Chemistry and Pharmacology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]
SPIN 1895-6145,
ORCID ID 0000-0002-5950-7952,
Researcher ID K-8040-2018.

Щулькин Алексей Владимирович – к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [**Aleksey V. Shchulkin** – MD, PhD, Assistant Professor of Pharmacology Department with Course of Pharmacy of Continuing Professional Education Faculty, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]
SPIN 2754-1702,
ORCID ID 0000-0003-1688-0017,
Researcher ID N-9143-2016.

***Попова Наталья Михайловна** – к.м.н., старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [**Natalia M. Popova** – MD, PhD, Senior Teacher of Pharmacology Department with Course of Pharmacy of Continuing Professional Education Faculty, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]
SPIN 7553-9852,
ORCID ID 0000-0002-5166-8372,
Researcher ID B-1130-2016.
E-mail: p34-66@yandex.ru

Котлярова Анна Анатольевна – ассистент кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [**Anna A. Kotlyarova** – Assistant of Pharmacology Department with Course of Pharmacy of Continuing Professional Education Faculty, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]
SPIN 9353-0139,
ORCID ID 0000-0002-0676-7558,
Researcher ID K-7882-2018.

Якушева Елена Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фармакологии с курсом фармации ФДПО ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [**Elena N. Yakusheva** – MD, Grand PhD, Professor, Head of Pharmacology Department with Course of Pharmacy of Continuing Professional Education Faculty, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]
SPIN 2865-3080,
ORCID ID 0000-0001-6887-4888,
Researcher ID T-6343-2017.

Цитировать: Черных И.В., Кириченко Е.Е., Шулькин А.В., Попова Н.М., Котлярова А.А., Якушева Е.Н. Возможности применения некрахмальных полисахаридов растительного происхождения в клинической практике // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2018. Т. 26, №2. С. 305-316. doi: 10.23888/PAVLOVJ2018262305-316.

To cite this article: Chernykh IV, Kirichenko EE, Shchulkin AV, Popova NM, Kotlyarova AA, Yakusheva EN. Possibilities of use of plant derived non-starch polysaccharides in clinical practice. *I.P. Pavlov Medical Biological Herald*. 2018;26(2):305-16. doi: 10.23888/PAVLOVJ2018262305-316.

Поступила/Received: 10.04.2018
Принята в печать/Accepted: 31.05.2018