© ВИХАРЕВА В. В., ЛЕОНТЬЕВА Е. А., БЕГУН М. А., ЧИЧИНСКАЯ Э., КАЛИТНИК А. А., ХОТИМЧЕНКО М. Ю.

УДК 57.085.23

DOI: 10.20333/2500136-2020-3-78-85

Противоопухолевая активность сульфатированных полисахаридов водоросли *Chondrus armatus* Японского моря

В. В. Вихарева¹, Е. А. Леонтьева¹, М. А. Бегун¹, Э. Чичинская², А. А. Калитник^{1,3}, М. Ю. Хотимченко¹

¹Дальневосточный федеральный университет, Владивосток 690091, Российская Федерация

²Вильнюсский институт естественных наук, Вильнюс LT-10306, Литва

³Национальный научный центр морской биологии им. А. В. Жирмунского, Владивосток 690041, Российская Федерация

Цель исследования. Каррагинаны – полисахариды красной морской водоросли *Chondrus armatus*. Противоопухолевые свойства каррагинанов и их низкомолекулярных производных. Цель исследования – изучить противоопухолевый эффект каррагинанов и продуктов их деградации, а также его зависимость от химической структуры и молекулярной массы.

Материал и методы. Противоопухолевый эффект каррагинанов, полученных и охарактеризованных на базе лаборатории фармакологии и биотестирования Школы биомедицины ДВФУ, исследовали на клетках линий C127, HeLa, SW-620, HTB-30 и RPE при помощи МТТ-теста и окраски флуоресцентными красителями пропидием йодидом и Hoechst.

Результаты. Обнаружено выраженное противоопухолевое действие κ- и λ-каррагинанов из водоросли *Chondrus armatus* и продуктов их гидролиза в отношении клеток опухолевой культуры C127. Каппа и лямбда-каррагинаны в низких концентрациях 50-100 мкг/мл проявляют цитотоксическое действие и антипролиферативное, сравнимое с эффектом противоопухолевого препарата «Паклитаксел».

Заключение. Каррагинаны проявляют избирательную цитотоксичность по отношению к различным опухолевым линиям, при этом противоопухолевое действие каррагинанов зависит от их химической структуры и молекулярной массы. Преимуществами каррагинанов как потенциальных противоопухолевых средств являются их низкая токсичность по отношению к нормальным клеткам организма и наряду с выраженным цитотоксическим и антипролиферативным действием на опухолевые клетки.

Ключевые слова: каррагинаны, *Chondrus armatus*, противоопухолевая активность, МТТ-анализ, флуоресцентное окрашивание, цитотоксический эффект, антипролиферативный эффект.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Вихарева ВВ, Леонтьева ЕА, Бегун МА, Чичинская Э, Калитник АА, Хотимченко МЮ. Противоопухолевая активность сульфатированных полисахаридов водоросли *Chondrus armatus* Японского моря. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;(3):78-85. DOI: 10.20333/2500136-2020-3-78-85

Antitumor activity of sulfated polysaccharides of *Chondrus armatus* alga of the Sea of Japan

V. V. Vikhareva¹, E. A. Leontieva¹, M. A. Begun¹, E. Chichinskas², A. A. Kalitnik^{1,3}, M. Yu. Khotimchenko¹.

¹Far Eastern Federal University, Vladivostok 690091, Russian Federation

²Vilnius Institute of Natural Sciences, Vilnius LT-10306, Lithuania

³A. V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology, Vladivostok 690041, Russian Federation

The aim of the research. Carrageenans are polysaccharides of red *Chondrus armatus* alga. Antitumor properties of carrageenans and their low molecular weight derivatives are to be studied along with their degradation products, and the dependence on chemical structure and molecular weight.

Material and methods. The antitumor effect of carrageenans obtained and characterized on the basis of Pharmacology and Biological Tests Laboratory of Biomedicine School in FEFU was studied in cells of C127, HeLa, SW-620, HTB-30 and RPE lines using MTT test and staining with propidium iodide and Hoechst fluorescent dyes.

Results. A pronounced antitumor effect of κ- and λ-carrageenans obtained from *Chondrus armatus* alga and products of their hydrolysis in relation to cells of tumor culture C127 was found. Kappa and lambda-carrageenans in low concentrations of 50-100 μg / ml exhibit cytotoxic effect and antiproliferative, comparable to the effect of "Paclitaxel" antitumor drug.

Conclusion. Carrageenans show selective cytotoxicity to various tumor lines, while antitumor effect of carrageenans depends on their chemical structure and molecular weight. The advantages of carrageenans as potential antitumor agents is their low toxicity to normal body cells and, along with a pronounced cytotoxic and antiproliferative effect on tumor cells.

Key words: carrageenans, *Chondrus armatus*, antitumor activity, MTT test, fluorescence staining, cytotoxic effect, antiproliferative effect.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Vikhareva VV, Leontieva EA, Begun MA, Chichinskas E, Kalitnik AA, Khotimchenko MYu. Antitumor activity of sulfated polysaccharides of *Chondrus armatus* alga of the Sea of Japan. *Siberian Medical Review*. 2020;(3):78-85. DOI: 10.20333/2500136-2020-3-78-85

Введение

Полисахариды природного происхождения – безопасные и нетоксичные биополимеры, широко используемые в различных областях жизнедеятельности человека. Каррагинаны – полисахариды,

выделяемые из красных морских водорослей [1]. В основе химической структуры каррагинанов, являющихся семейством линейных сульфатированных галактанов, находятся повторяющиеся дисахаридные звенья, образованные молекулами β-D-галактозы

и 3,6-ангидро-D-галактозы, соединёнными регулярно чередующимися α -1,3- и β -1,4-гликозидными связями [2]. В зависимости от содержания 3,6-ангидрогалактозы, а также от количества сульфатных групп и их положения в молекуле, различают несколько групп каррагинанов, самыми значимыми из которых являются κ - (каппа) (одна сульфатная группа на две молекулы галактозы) и λ - (лямбда) каррагинаны (три сульфатные группы на две молекулы галактозы) [3]. κ -каррагинаны содержат около 25-30 % сульфатных групп и 28-30 % 3,6-ангидро-D-галактозы, а также обладают средней молекулярной массой около 312 кДа, продукты деградации κ -каррагинанов – 10-20 кДа [4]. Количество сульфатных групп в структуре λ -каррагинанов достигает 32-38 %, содержание же 3,6-ангидро-D-галактозы менее 1 % [5]. Средняя молекулярная масса λ -каррагинанов достигает 246 кДа.

Благодаря своей структуре каррагинаны обладают стабилизирующими, железирующими и связывающими свойствами, что широко используется в производстве мясной, молочной и фармацевтической промышленности. Более того, возможно применение каррагинанов и в других промышленности – косметической, полиграфической и текстильной [6].

Известно, что каррагинаны являются полианионами, в связи с чем проявляют различную биологическую активность – антикоагулянтную, антитромботическую, антиоксидантную, противовоспалительную, противовирусную и противоопухолевую, среди которых большой интерес представляет именно противоопухолевая [2,4].

Биологическая активность каррагинанов зависит от химической структуры и молекулярной массы [4]. Каррагинаны с высокой молекулярной массой и высокой степенью сульфатирования способны препятствовать проникновению вируса в организм хозяина [7]. Противоопухолевая активность каррагинанов, наоборот, увеличивается при уменьшении молекулярной массы – например, деполимеризация каррагинанов усиливает их цитотоксический эффект [6]. Однако не обнаружено токсического действия дисахаридных единиц каррагинанов – каррабиозы и неокаррабиозы [6].

Одним из предполагаемых механизмов противоопухолевого действия считается возможная дестабилизация взаимодействия протеогликанов опухолевой клетки и белков внеклеточного матрикса, что приводит к невозможности адгезии и, соответственно, метастазированию [8]. Помимо этого, каррагинаны способны вмешиваться в течение клеточного цикла и останавливать его на фазе G2 или S [6]. κ - и λ -каррагинаны так же исследовались в качестве носителей для противоопухолевых препаратов и адъювантов для дендритных вакцин [9].

Цель нашего исследования – произвести оценку противоопухолевого действия каррагинанов и их низкомолекулярных производных, а также его зависимости от химической структуры и молекулярной массы изучаемых полисахаридов.

Материал и методы

Объекты исследования

Образцы κ - и λ -каррагинанов выделены из красной морской водоросли *Chondrus armatus*, собранной в заливе Петра Великого Японского моря. Полисахариды выделяли путем водной экстракции, олигосахариды получали кислотным гидролизом и автогидролизом [10]. Молекулярные массы исследуемых каррагинанов определяли вискозиметрическим методом и методом гель-фильтрации с помощью ВЭЖХ. Химическую структуру полученных каррагинанов подтверждали методом ИК-спектроскопии с Фурье-преобразованием и Рамановской спектроскопии. Все работы по выделению и характеристике образцов проводили в лаборатории фармакологии и биоиспытаний Школы биомедицины ДВФУ [11]. Используемые в работе каррагинаны имели следующее распределение молекул: κ -каррагинаны 150-300 кДа, λ -каррагинаны 175-375 кДа. Молекулярные массы деполимеризованных образцов κ - и λ -каррагинанов составили 30-206 кДа и 30-263 кДа соответственно.

Материал исследования

Исследование противоопухолевых свойств полисахаридов из *C. armatus* проводили с использованием следующих клеточных линий: C127 (мышинная аденокарцинома молочной железы), Hela (карцинома шейки матки человека), НТВ-30 (аденокарцинома молочной железы человека), SW-620 (аденокарцинома толстой кишки человека) и RPE (нормальные клетки сетчатки глаза). Клеточные линии предоставлены лабораториями биомедицинских клеточных технологий и фармакологии природных соединений ШБМ ДВФУ.

Методы исследования

Оценки противоопухолевой активности каррагинанов и их низкомолекулярных производных проводили при помощи теста на метаболическую активность клеток методом МТТ-анализа и прижизненной окраски флуоресцентными красителями пропидия йодидом и Hoechst на живые и мертвые клетки.

Обработка клеточных культур веществами

Для получения рабочих растворов исследуемых веществ образцы поли- и олигосахаридов из водоросли *C. armatus* растворяли в течение 24 часов в стерильном физиологическом растворе с последующим фильтрованием через 0.45 мкм мембранный фильтр Millex (Merck KGaA, Германия).

Для исследования цитотоксической активности полисахаридов опухолевые линии C127, HeLa, SW 620 и НТВ-30 сеяли в 96-тилуночный планшет по 4,5

тысячи клеток в каждую лунку. После суточной инкубации осторожно убрали среду DMEM (Gibco, США) из лунок, добавляли свежую среду с предварительно добавленными к- и λ-каррагинанами и их низкомолекулярными производными в концентрациях 50, 100, 200 и 400 мкг/мл и пектинами 100 и 200 мкг/мл и инкубировали в течение 24-х часов. Дополнительно для проверки отсутствия цитотоксического действия полисахаридов на нормальные клетки организма использовалась клеточная линия сетчатки глаза RPE.

Положительным контролем являлся препарат «Паклитаксел» (таксол) в рабочей концентрации 1мкг/мл. В качестве отрицательного контроля использовали клетки в клеточной среде DMEM.

MTT-тест: после 24-х часов инкубации в каждую лунку 96-тилуночного планшета добавляли 20 мкл раствора MTT 5 мг/мл (Диа-М, Россия) и инкубировали в течение 3,5 часов; осторожно отбирали надосадок и добавляли 120 мкл смеси HCl-изопропанол с последующей инкубацией в течение 15 мин. Измерение производили на планшетном ридере Cytation 5 (Biotek, США) при 590 и 620 нм длинах волн.

Флуоресцентное окрашивание: после суточной инкубации в каждую лунку 96-тилуночного планшета добавляли 10 мкл рабочего раствора красителей Hoechst и пропидия йодида для получения концентрации красителей в каждой лунке 1 мкг/мл. После 15-минутной инкубации подсчёт клеток производили при помощи планшетного ридера Cytation 5 (Biotek, США) при 390/430 и 493/636 нм длинах волн соответственно.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных проводили при помощи статистического пакета «SPSS Statistics» версия 23.0 для Windows. Производили проверку на нормальность распределения количественных показателей. Статистическую значимость межгрупповых различий проверяли при помощи критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферони. При проверке статистических гипотез уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Нами показана выраженная противоопухолевая активность к- и λ-каррагинанов и продуктов их деградации, выделенных из водоросли *C. armatus*, на клетки линии мышинной аденокарциномы молочной железы C127. Наибольший противоопухолевый эффект наблюдался при совместной культивации клеток с к-каррагинанами (100 и 400 мкг/мл), а также с низкомолекулярными производными к- (400 мкг/мл) и λ-каррагинанов (50-400 мкг/мл) (рис. 1).

Наши результаты показали значительное снижение метаболической активности опухолевых клеток линии C127 при совместной инкубации с каррагинанами, однако наибольший эффект – снижение активности на 89% – обнаружен у низкомолекулярных λ-каррагинанов при концентрации 200 мкг/мл. Снижение метаболической активности на 81 и 73 % наблюдалось при культивировании клеток с к-каррагинанами и их низкомолекулярными производными при высоких концентрациях. Остальные каррагинаны не влияли на метаболизм опухолевых клеток (рис. 1).

Рисунок 1. Метаболическая активность клеток мышинной аденокарциномы молочной железы C127 при совместной инкубации с каррагинанами. Результаты представлены в %. * – статистически значимое отличие от отрицательного контроля.

Figure 1. Metabolic activity of C127 mice mammary adenocarcinoma cells in case of simultaneous incubation with carrageenans. The results are presented in %. * – statistically significant difference from negative check.

Также нами обнаружено выраженное цитотоксическое действие всех исследуемых каррагинанов из водоросли *S. armatus* в отношении клеток C127, статистически значимо превышающее значение контроля. Цитотоксическое действие полисахаридов к- (50 мкг/мл) и λ-каррагинанов (100 мкг/мл) было сравнимо с действием препарата «Паклитаксел», однако используемые в данном исследовании концентрации каррагинанов недостаточны для определения LD₅₀. Цитотоксическое действие остальных каррагинанов было статистически меньше эффекта таксола. Наибольший цитотоксический эффект обнаружен у полисахаридов к- и λ-каррагинанов, который проявлялся в статистически значимом увеличении количества мёртвых клеток на 29 и 31 % (рис. 2).

Также нами обнаружено значимое увеличение метаболической активности клеток карциномы шейки матки HeLa при культивации с полисахаридами к-каррагинанов в высоких концентрациях – 200-400 мкг/мл (в 5,28 и 8,19 раз) и λ-каррагинанов при 100-400 мкг/мл (на 31, 91 и 399 %) (рис. 3). Не выявлено снижение метаболической активности клеток линии HeLa при культивации с каррагинанами (рис. 3).

Согласно нашим результатам, все исследуемые образцы каррагинанов не оказывают значительного цитотоксического действия на культуру клеток HeLa. Выявлено небольшое увеличение числа гибели клеток при инкубации со всеми исследуемыми образцами каррагинанов при низкой концентрации – 50 мкг/мл (до 1,4 %), а также с λ-каррагинанами при 100 мкг/мл и их олигосахаридами (100-200 мкг/мл) (до 0,7 %) (рис. 4).

Рисунок 2. Цитотоксическая активность каррагинанов при совместной инкубации с клетками мышинной аденокарциномы молочной железы C127. Результаты представлены в %. * – статистически значимое отличие от отрицательного контроля.

Figure 2. Cytotoxic carrageenans activity during simultaneous incubation with C127 mice mammary adenocarcinoma cells. The results are presented in %. * – statistically significant difference from negative check.

Рисунок 3. Метаболическая активность клеток карциномы шейки матки HeLa при совместной инкубации с каррагинанами. Результаты представлены в %. * – статистически значимое отличие от отрицательного контроля.

Figure 3. Metabolic activity of HeLa cervical carcinoma cells during simultaneous incubation with carrageenans. The results are presented in %. * – statistically significant difference from negative check.

Рисунок 4. Цитотоксическая активность каррагинанов при совместной инкубации с клетками карциномы шейки матки HeLa. Результаты представлены в %. * – статистически значимое отличие от отрицательного контроля.

Figure 4. Cytotoxic carrageenans activity during simultaneous incubation with HeLa cervical carcinoma cells. The results are presented in %. * – statistically significant difference from negative check.

Рисунок 5. Метаболическая активность клеток аденокарциномы толстой кишки человека SW-620 при совместной инкубации с каррагинанами. Результаты представлены в %. * – статистически значимое отличие от отрицательного контроля.

Figure 5. Metabolic activity of SW-620 human colon adenocarcinoma cells when co-incubated with carrageenans. The results are presented in %. * – statistically significant difference from negative check.

При сравнении опытных проб и контролей также не обнаружено цитотоксическое влияние каррагинанов на метаболическую активность клеток линии SW-620 (рис. 5). Значительное увеличение метаболизма клеток наблюдали в лунках с полисахаридами λ-каррагинанов в концентрациях 50, 100 и 400 мкг/мл (рис. 5).

Согласно нашим результатам, резкое (в 10,6 и 4 раз соответственно) увеличение метаболической активности клеток опухолевой линии аденокарциномы

молочной железы НТВ-30 происходило при совместном культивировании клеток (400 мкг/мл) с продуктами гидролиза κ-каррагинанов и полисахаридами λ-каррагинанов в высоких концентрациях. Значимое увеличение метаболической активности клеток также наблюдалось при использовании κ-каррагинанов 100 мкг/мл (на 48 %), низкомолекулярных κ-каррагинанов 100 мкг/мл (на 126 %) и низкомолекулярных λ-каррагинанов в концентрациях 100 и 200 мкг/мл (на 130 и 115 % соответственно).

Каррагинаны в низких концентрациях не повышали метаболическую активность клеток НТВ-30. Таким образом, исследуемые каррагинаны не оказывали цитотоксического действия на данную культуру клеток (рис. 6).

Для оценки токсического влияния каррагинанов на нормальные клетки организма использовали нормальные клетки сетчатки глаза линии RPE.

Максимальное снижение метаболической активности клеток обнаружено при культивировании с полисахаридами и продуктами деградации к-каррагинанов при низких концентрациях на 68 и 37 % соответственно, а также с λ -каррагинанами (50мкг/мл) на 59 %, что видно на рисунке 7. Остальные образцы каррагинанов не оказывали влияния на метаболическую активность клеток культуры RPE.

Рисунок 6. Метаболическая активность клеток аденокарциномы молочной железы НТВ-30 при совместной инкубации с каррагинанами. Результаты представлены в %. * – статистически значимое отличие от отрицательного контроля.

Figure 6. Metabolic activity of HTB-30 mammary adenocarcinoma cells when co-incubated with carrageenans. The results are presented in %. * – statistically significant difference from negative check.

Рисунок 7. Метаболическая активность клеток линии сетчатки глаза RPE при совместной инкубации с каррагинанами. Результаты представлены в %. * – статистически значимое отличие от отрицательного контроля.

Figure 7. Metabolic activity of RPE retinal line cells during co-incubation with carrageenans. The results are presented in %. * – statistically significant difference from negative check.

Нами продемонстрирован выраженный противоопухолевый эффект к- и λ-каррагинанов из водоросли *C. armatus* в диапазоне концентраций от 50 до 400 мкг/мл по отношению к линии мышинной аденокарциномы C127. Наиболее значительную противоопухолевую активность проявили низкомолекулярные производные λ-каррагинанов (50-400 мкг/мл). Противоопухолевый эффект каррагинанов проявлялся в снижении метаболической активности опухолевых клеток на 75-89 %, что сравнимо с эффектом противоопухолевого препарата «Паклитаксел». Также было показано выраженное цитотоксическое действие исследуемых образцов каррагинанов на опухолевую линию C127, под действием каррагинанов число мёртвых клеток увеличивалось на 26 %. Значительный цитотоксический эффект продуктов деградации λ-каррагинанов во всех концентрациях (50-400 мкг/мл), вероятно, связан с его низкой молекулярной массой, что согласуется с литературными данными, где олигосахарид λ-каррагинанов с молекулярной массой 5,9 кДа назвали наиболее подходящим кандидатом с противоопухолевой активностью вследствие проявленного заметного ингибирующего эффекта на клетки линии опухоли молочной железы MDA-MB-231 [12].

Ранее уже обнаруживали активность λ-каррагинана *in vivo*, но не *in vitro* [13]. Более того, сообщалось об ингибировании роста у мышей опухолей клеточных культур меланомы B16-F10 и опухоли молочной железы 4T1 при введении λ-каррагинана внутрь [14]. Возможный механизм противоопухолевого действия заключается в иммуномодулировании путём влияния на созревание дендритных клеток [9]. Более того, *in vivo* цитотоксический эффект λ-каррагинана может быть обусловлен нарушением взаимодействия между опухолевыми клетками, а также между клеткой и внеклеточным матриксом, что будет угнетать метастазирование и адгезию [4]. Более низкий цитотоксический эффект λ-каррагинанов *in vitro* возможен вследствие высокого содержания сульфатных групп, что может затруднять взаимодействие вещества и отрицательно заряженной мембраны клетки.

Мы также обнаружили избирательную цитотоксичность исследуемых к- и λ-каррагинанов по отношению к клеткам различных опухолевых линий *in vitro*. Наблюдалось значительное увеличение метаболической активности под действием каррагинанов клеток культур карциномы шейки матки HeLa, аденокарциномы толстой кишки человека SW 620, аденокарциномы молочной железы НТВ-30, что происходит, возможно, вследствие недостаточного для проявления эффекта инкубационного периода (24ч), а также небольшого диапазона используемых концентраций. Это согласуется с отсутствием цитотоксического эффекта по отношению к клеточным линиям опухолей кишечника и печени [4].

Все исследуемые каррагинаны проявили слабый цитотоксический эффект по отношению к клеткам культуры HeLa, который незначительно повышался при использовании малых концентраций (50 мкг/мл), что согласуется с данными [6] об относительной цитотоксичности к-каррагинанов при низких концентрациях (0,23 мг/мл) и более продолжительной инкубации 48 ч, а также отсутствие цитотоксического эффекта для λ-каррагинана вообще. к-каррагинаны также проявляют низкую цитотоксическую активность по отношению к HeLa [4]. Снижение жизнеспособности клеток HeLa наблюдали при продолжительной инкубации (72 ч) и достаточно высоких концентрациях (550 и 475 мкг/мл) высокомолекулярных к- и λ-каррагинанов [15].

Исследование влияния каррагинанов на культуру здоровых клеток сетчатки глаза RPE обнаружило значительное снижение метаболической активности клеток, особенно при инкубации с каррагинанами в малых концентрациях (50 мкг/мл). Однако, Prasedya et al., 2016 на культуре нормальных эндотелиальных клеток пупочной вены HUVEC также обнаружили незначительный цитотоксический эффект, возрастающий с увеличением концентрации каррагинанов [15].

Выводы

к- и λ-каррагинаны из водоросли *C. armatus* и их низкомолекулярные производные проявляют выраженное противоопухолевое действие в отношении клеток мышинной аденокарциномы молочной железы C127, которое проявляется в снижении клеточного метаболизма и увеличении количества мертвых клеток.

к- и λ-каррагинаны при низких концентрациях (50-100 мкг/мл) проявляют в отношении клеток мышинной аденокарциномы молочной железы C127 цитотоксический эффект, сравнимый с действием противоопухолевого препарата «Паклитаксел» в концентрации 1 мкг/мл.

Обнаружено отсутствие цитотоксического действия к- и λ-каррагинанов на клетки культур карциномы шейки матки HeLa, аденокарциномы толстой кишки человека SW-620, аденокарциномы молочной железы НТВ-30.

Заключение

В нашем исследовании мы показали зависимость противоопухолевого эффекта исследуемых к- и λ-каррагинанов и их низкомолекулярных производных от химической структуры и молекулярной массы. Однако выраженность цитотоксического влияния каррагинанов, помимо этого, зависит от нескольких факторов, в том числе клеточной линии и концентрации веществ, что объясняет вариативность проявления ими противоопухолевых свойств. Тем не менее, бесспорные преимущества каррагинанов – низкая токсичность в отношении нормальных клеток

организма и наряду с выраженным цитотоксическим и антипролиферативным эффектом на опухолевые клетки, – выгодно выделяет их среди других веществ природного происхождения. Благодаря вышеуказанным свойствам, каррагинаны могут рассматриваться в качестве потенциальных противоопухолевых агентов и носителей лекарственных средств и адъювантов для дендритных вакцин.

Литература / References

1. Necas J, Bartosikova L. Carrageenan: A review. *Veterinárni medicína*. 2013;58(4):187-205. DOI: 10.17221/6758-VETMED
2. Luo M, Shao B, Nie W, Wei X, Li Y., Wang B, He Z, Liang X, Ye T, Wei Y. Antitumor and Adjuvant Activity of λ -carrageenan by Stimulating Immune Response in Cancer Immunotherapy. *Scientific Reports*. 2015;(5):11062. DOI: 10.1038/srep11062
3. Bhattacharyya S, Borthakur A, Dudeja PK, Tobacman JK. Carrageenan induces cell cycle arrest in human intestinal epithelial cells in vitro. *Journal of Nutrition*. 2008;138(3):469-475. DOI: 10.1093/jn/138.3.469
4. Ariffin SH, Yeen WW, Abidin IZ, Abdul Wahab RM, Ariffin ZZ, Senafi S. Cytotoxicity effect of degraded and undegraded kappa and iota carrageenan in human intestine and liver cell lines. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2014;(14):508. DOI: 10.1186/1472-6882-14-508
5. Cunha L, Grenha A. Sulfated Seaweed Polysaccharides as Multifunctional Materials in Drug Delivery Applications. *Marine Drugs*. 2016; 14 (3):42 DOI: 10.1038/srep11062
6. Calvo GH, Cosenza VA, Sáenz DA, Navarro DA, Stortz Ca, Cespedes MA, Mamone LA, Gasas AG, DiVenosa GM. Disaccharides obtained from carrageenans as potential antitumor agents. *Scientific Reports*. 2019;9(1):6654. DOI: 10.1038/s41598-019-43238-y
7. Khan MTH. Bioactive Heterocycles V. Berlin: Springer-Verlag; 2007; 2007. 335 p.
8. Haijin M, Xiaolu J, Huashi GA. A κ -carrageenan derived oligosaccharide prepared by enzymatic degradation containing anti-tumor activity. *Journal of Applied Phycology*. 2003;(15):297-303. DOI: 10.1023/A:1025103530534
9. Li J, Aipire A, Li J, Zhu H, Wang Y, Guo W, Li X, Yang J, Liu C. λ -Carrageenan improves the antitumor effect of dendritic cell based vaccine. 2017;8(18):29996-30007. DOI: 10.18632/oncotarget.15610
10. Kalitnik AA, Marcov PA, Anastuyk SD, Barabanova AO, Glazunov VP, Popov SV, Ovodov YS, Yermak IM. Gelling polysaccharide from Chondrus armatus and its oligosaccharides: The structural peculiarities and anti-inflammatory activity. *Carbohydrate Polymers*. 2015. (115): 768-775. DOI: 10.1016/j.carbpol.2014.04.070
11. XXII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье»: материалы науч.-практич. конф. СПб.: СПбГУ; 2019. 624 с. [XXII International Medical and Biological Conference of Young Researchers Fundamental Science and Clinical Medicine - Man and His Health: materials of scientific and

practical. conf. St. Petersburg: St. Petersburg State University; 2019. 624 p. (In Russian)]

12. Groult H, Cousin R, Chot-Plassot C, Maura M, Bridiau N, Piot J.-M, Maugard T, Fruitier-Arnaudin I. λ -Carrageenan Oligosaccharides of Distinct Anti-Heparanase and Anticoagulant Activities Inhibit MDA-MB-231 Breast Cancer Cell Migration. *Marine Drugs*, 2019; (17): 140. DOI:10.3390/md17030140

13. Zhou G, Sun Y, Xin H, Zhang Y, Li Z, Xu Z. In vivo antitumor and immunomodulation activities of different molecular weight lambda-carrageenans from Chondrus ocellatus. *Pharmacological Research*. 2004; (50):47-53. DOI: 10.1016/j.phrs.2003.12.002

14. Jazzara M, Ghannam A, Soukkaieh C, Murad H. Anti-Proliferative Activity of λ -Carrageenan Through the Induction of Apoptosis in Human Breast Cancer Cells. *Iranian Journal of Cancer Prevention*. 2016; 9(4):e3836. DOI: 10.17795/ijcp-3836

15. Prasedya ES, Miyake M, Kobayashi D, Hazama A. Carrageenan delays cell cycle progression in human cancer cells in vitro demonstrated by FUCCI imaging. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2016;(16):270. DOI 10.1186/s12906-016-1199-5

Сведения об авторах

Вихарева Валерия Владимировна, аспирант, Дальневосточный федеральный университет; адрес: Российская Федерация, 690091, г. Владивосток, ул. Суханова, д. 8; тел.: +79234313541; e-mail: vikhareva.vv@dvfu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1049-3278>

Леонтьева Екатерина Андреевна, аспирант, Дальневосточный федеральный университет; адрес: Российская Федерация, 690091, г. Владивосток, ул. Суханова, д. 8; тел.: +79644494040; e-mail: leonteva.eand@dvfu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5283-4539>

Бегун Мария Андреевна, ассистент Департамента фармаци и фармакологии, Дальневосточный федеральный университет; адрес: Российская Федерация, 690091, г. Владивосток, ул. Суханова, д. 8; тел.: +79147353471; e-mail: fil.ma@dvfu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7509-0958>

Чичинскас Эдуардас, н.с., Вильнюсский институт естественных наук; адрес: Литва, LT-10306, г. Вильнюс, ул. П. Вилейшис, д. 18; тел.: +79502819474; e-mail: cicinskas@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5120-2946>

Калитник Александра Анатольевна, к.х.н., Дальневосточный федеральный университет; адрес: Российская Федерация, 690091, г. Владивосток, ул. Суханова, д. 8; с.н.с. лаборатории фармакологии, Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского; адрес: Российская Федерация, 690041, г. Владивосток, ул. Пальчевского, д. 17; тел.: +79242399920; e-mail: kalitnik85@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6241-6990>

Хотимченко Максим Юрьевич, д.м.н., Дальневосточный федеральный университет; адрес: Российская Федерация, 690091, г. Владивосток, ул. Суханова, д. 8; тел.: +79147047017; e-mail: khotimchenko.my@dvfu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8440-9927>

Author information

Valeria V. Vikhareva, graduate student, Far Eastern Federal University; Address: 8, Sukhanova Str., Vladivostok; Russian Federation 690091; Phone: +79234313541; e-mail: vikhareva.vv@dvfu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1049-3278>

Ekaterina A. Leontieva, graduate student, Far Eastern Federal University; Address: 8, Sukhanova Str., Vladivostok; Russian Federation 690091; Phone: +79644494040; e-mail: leonteva.eand@dvfu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5283-4539>

Maria A. Begun, Assistant, Department of Pharmacy and Pharmacology, Far Eastern Federal University; Address: 8, Sukhanova Str., Vladivostok; Russian Federation 690091; Phone: +79147353471; e-mail: fil.ma@dvfu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7509-0958>

Eduardas Chichinskaskas, researcher, Vilnius Institute of Natural Sciences; Address: 18, Vileisio Str., Vilnius, Lithuania, LT-10306; Phone: +79502819474; e-mail: cicinskas@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-5120-2946>

Alexandra A. Kalitnik, Ph.D., Far Eastern Federal University; Address: 8, Sukhanova Str., Vladivostok; Russian Federation, 690091; senior scientist Laboratory of Pharmacology, National Scientific Center for Marine Biology A.V. Zhirmunsky; Address: 17, Palchevsky Str., Vladivostok, Russian Federation 690041; Phone: + 79242399920; e-mail: kalitnik85@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6241-6990>

Maxim Yu. Khotimchenko, MD, Far Eastern Federal University; Address: 8, Sukhanova Str., Vladivostok; Russian Federation 690091; Phone: +79147047017; e-mail: khotimchenko.my@dvfu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8440-9927>

Дата поступления 28.01.2020 г.

Дата рецензирования 04.05.2020 г.

Принята к печати 13.05.2020 г.

Received 28 January 2020

Revision Received 04 May 2020

Accepted 13 May 2020

This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.