

ФУКОИДАН ИЗ БУРОЙ ВОДОРОСЛИ *FUCUS EVANESCENS*: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

С.П. Крыжановский¹, Т.А. Кузнецова^{2,3}, Б.И. Гельцер³, Т.С. Запорожец^{1,2},
С.П. Ермакова⁴, Н.Н. Беседнова²

¹ФГБУЗ Медицинское объединение ДВО РАН; Россия, 690022 Владивосток, ул. Кирова, 95;

²ФГБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова»;
Россия, 690087 Владивосток, ул. Сельская, 1;

³Школа биомедицины Дальневосточного федерального университета; Россия, 690922 Владивосток,
о. Русский, п. Аякс, Кампус ДВФУ, корп. М25;

⁴ФГБУН Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН; Россия, 690022 Владивосток,
просп. 100-летия Владивостока, 159

Контакты: Татьяна Алексеевна Кузнецова takuznets@mail.ru

Цель исследования — экспериментальное изучение возможности коррекции нарушений липидного обмена, системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ), структуры печени на модели алиментарной гиперлипидемии фукоиданом.

Материалы и методы. Фукоидан, сульфатированный полисахарид с молекулярной массой 160 кДа, выделенный из бурой водоросли *Fucus evanescens*. Модель алиментарной гиперлипидемии воспроизводили у мышей. Исследовали биохимические показатели липидного обмена, состояние системы ПОЛ-АОЗ и состояние печени методом магнитно-резонансной томографии.

Результаты. На фоне перорального приема фукоидана у животных наблюдалось снижение уровня общего холестерина и его фракций низкой плотности, восстановление сниженных показателей ПОЛ и увеличение показателей системы АОЗ крови, нормализация анатомо-топографических показателей печени.

Заключение. Способность фукоидана нормализовать ключевые показатели липидного обмена, показатели системы ПОЛ-АОЗ, оказывать гепатопротекторное действие позволяет рассматривать его в качестве основы при разработке новых биопрепаратов для лечения атеросклеротических нарушений.

Ключевые слова: фукоиданы, сульфатированные полисахариды, атеросклероз, липиды крови, антиоксиданты

DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-1-82-87

FUCOIDAN FROM BROWN ALGAE *FUCUS EVANESCENS*: NEW PERSPECTIVES IN THE TREATMENT OF ATHEROSCLEROSIS

S.P. Krizhanovsky¹, T.A. Kuznetsova^{2,3}, B.I. Geltser³, T.S. Zaporozhets^{1,2},
S.P. Ermakova⁴, N.N. Besednova²

¹Medical Association of Far East Branch of Russian Academy of Science; 95 Kirova St., Vladivostok 690022, Russia;

²G.P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology; 1 Selskaya St., Vladivostok 690087, Russia;

³Far Eastern Federal University, School of Biomedicine; M25, Ayaks, Russian Island, OPS, Vladivostok 699922, Russia;

⁴G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry; 159 100-letia Vladivostoka Ave., Vladivostok 690022, Russia

Objective. The purpose of the research is the experimental study of the possibility of correction of disorders of lipid metabolism, lipid peroxidation and antioxidant protection (POL-AOP), liver structure on the model of alimentary hyperlipidemia in mice.

Materials and methods. Fucoidan, a sulfated polysaccharide with a molecular weight of 160 kDa, derived from brown algae *Fucus evanescens*. The alimentary hyperlipidemia model was reproduced in mice. The biochemical parameters of lipid metabolism, state of POL-AOP system and the liver structure by MRT were studied.

Results. We revealed the ability of fucoidan at per os administration to animals to normalize the key parameters of lipid metabolism, indicators of POL-AOP system, liver anatomic-topographic structure.

Conclusion. The ability of fucoidan to correct these parameters allows us to consider it as a basis for the development of new biological medicines for the treatment of atherosclerotic disorders.

Key words: fucoidans, sulfated polysaccharides, atherosclerosis, blood lipids, antioxidants

Введение

Атеросклероз — хроническое системное заболевание, характеризующееся поражением крупных сосудов, образованием атеросклеротических бляшек, сужением просвета артерий и, как следствие, нарушением кровоснабжения органов и тканей. Согласно данным статистики атеросклероз — наиболее частая причина заболеваемости и общей смертности населения по всему миру. Одним из ключевых механизмов патогенеза атеросклероза является нарушение обмена липидов в организме, сопровождающееся отложением холестерина и некоторых фракций липопротеинов в интиму сосудов. Общеизвестной считается теория воспалительного генеза атеросклероза, в соответствии с которой основным звеном его патогенеза выступает иммуноопосредованное повреждение артерий с аутоиммунным компонентом [1, 2].

Для медикаментозного лечения атеросклероза наиболее перспективными препаратами являются статины. Их действие заключается в угнетении функций печени по выработке холестерина. Особого внимания заслуживают положительные эффекты статинов, не связанные с гипوليцидемическим действием, определяющие во многом их антиатерогенную и антиишемическую активность. Кроме того, лечение предполагает назначение сосудорасширяющих препаратов, антиоксидантов, а также витаминотерапию.

Однако, несмотря на все положительные характеристики статинов, эти препараты относятся к дорогостоящим и при длительном применении способны вызывать ряд достаточно серьезных побочных эффектов. В связи с этим актуальной проблемой остается разработка новых лекарственных препаратов антидислипидемического и противовоспалительного действия. Перспективными в этом плане являются препараты на основе биологически активных веществ, в том числе сульфатированные полисахариды морских бурых водорослей. К их числу относятся фукоиданы, несущие огромный потенциал фармакологической активности, в том числе антидислипидемический, противовоспалительный и антиоксидантный, и характеризующиеся биосовместимостью и отсутствием токсичности [3–5]. Отдельные участки полисульфатированных цепей фукоиданов могут выступать в качестве миметиков природных лигандов рецепторов и благодаря этому взаимодействовать с различными факторами роста, цитокинами, хемокинами, протеазами и др., тем самым обеспечивая регуляцию функций разных систем макроорганизма [4].

Цель настоящей работы — экспериментальное обоснование возможности коррекции нарушений липидного обмена, системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ), анатомо-топографического состояния печени на мо-

дели алиментарной гиперлипидемии у мышей фукоиданом из бурой водоросли *Fucus evanescens*.

Материалы и методы

В работе использовали фукоидан, сульфатированный полисахарид, выделенный в ТИБОХ ДВО РАН из бурой водоросли *F. evanescens* Охотского моря. По химической структуре это 1,3;1,4- α -L-фукан с молекулярной массой 160 кДа, его моносахаридный состав представлен фукозой, галактозой, ксилозой соответственно 88,4; 6,0; 1,8 моль % [6].

Экспериментальные исследования проведены на 105 неинбредных белых мышах и 30 мышах (СВА \times С57Bl/6) F1 массой 18–20 г. Работа выполнена с соблюдением правил и международных рекомендаций Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. Выведение животных из опыта осуществляли с использованием эфирного наркоза.

Животных рандомизировали на 3 группы: 1-я группа — животные с экспериментальной гиперлипидемией (атерогенный рацион); 2-я группа — мыши, получавшие *per os* фукоидан в дозе 50 мг/кг массы тела (5 мг на мышь) до и на фоне атерогенной диеты в течение 2 мес; 3-я группа — интактные мыши (контроль), которые находились на стандартном рационе вивария. Для воспроизведения модели алиментарной гиперхолестеринемии мыши получали атерогенную диету и эмульсию холестерина в растительном масле в течение 30 дней. Диета включала пшеничную кашу, сливочное масло (5 %), свиное сало (25 % от веса суточного рациона). Эмульсию холестерина вводили внутривентриально через зонд ежедневно из расчета 0,4 г/кг массы тела животного.

Показатели липидного обмена оценивали с помощью автоматического анализатора ChemWell 2910 (Combi, США). В сыворотке крови определяли содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) с использованием наборов фирмы Analyticon (Германия). Содержание холестерина в липопротеинах низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) рассчитывали по формуле Фридвальда (1972) при концентрации триглицеридов не выше 4,5 ммоль/л: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ХС ЛПОНП}$, ммоль/л; $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ}/2,2$, ммоль/л. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле: $\text{КА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$.

Состояние системы ПОЛ оценивали по содержанию в ткани печени животных продуктов перекисидации липидов — диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА), систему АОЗ характеризовали по уровню активности ферментов — глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР), каталазы и супероксиддисмутаза (СОД). Исследования проводили

с использованием микропланшетного фотометра μQvant (Bio-Tek, США) и биохимического анализатора Stat Fax 450 (Awareness Technology, США).

Анатомо-топографическое исследование печени проводили методом магнитно-резонансной томографии на базе ТИБОХ ДВО РАН с использованием томографа высокого разрешения PharmaScan 70/16 US@ фирмы Bruker (Германия) с напряженностью магнитного поля 7 Тл, частотой 300 МГц, программным обеспечением Para Vision 3.0.2, позволяющим получить прижизненную количественную и качественную оценку состояния органов у исследуемых животных. Для визуализации и идентификации патологических изменений использовали 2 основных режима: T1-ВИ и T2-ВИ, взвешенные послойные изображения печени в режиме RARE_8 FLFSH в аксиальной и корональной проекциях.

Цифровые данные подвергались статистической обработке с помощью пакета программы Statistica-7. Показатели представлены в виде $M \pm m$. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

При исследовании показателей липидного обмена у мышей 1-й группы с алиментарной гиперлипидемией выявлено нарушение липидного обмена. Так, в сыворотке уровни ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ статистически значимо превышали таковые показатели в контрольной, 3-й группе, что приводило к увеличению КА до $1,9 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). На фоне перорального приема фукоидана во 2-й группе у животных наблюдалось статистически значимое снижение уровня ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТГ и КА по сравнению с 1-й группой и повышение ЛПВП. При этом показатели ХС ЛПОНП и ТГ статистически значимо не отличались от показателей у животных 3-й, контрольной группы (табл. 1).

Результаты исследования системы ПОЛ-АОЗ у животных 1-й группы с алиментарной гиперлипидемией свидетельствуют о развитии окислительного стресса с нарушением физиологического баланса между интенсивностью свободнорадикального окисления липидов и функциональной активностью антиоксидантной системы, проявляющимся высокой активностью ПОЛ и сниженной активностью ферментов АОЗ. Содержание ДК в ткани печени животных возросло на 70,2 % ($p < 0,01$), уровень МДА — на 112 % ($p < 0,01$) по сравнению с таковыми показателями у мышей контрольной, 3-й группы. Под действием атерогенной диеты также отмечено статистически значимое снижение по сравнению с контролем показателей антиоксидантной защиты печени, о чем свидетельствует активность ферментов ГП, ГР, каталазы и СОД (табл. 2).

Под влиянием фукоидана у животных 2-й группы наблюдалось восстановление показателей ПОЛ: содержание ДК снижалось на 39,6 % ($p < 0,01$), МДА — на 48,3 % ($p < 0,01$), эти показатели значимо не отличались от таковых в группе контроля. Коррекция окислительного стресса фукоиданом сопровождалась увеличением уровня ГП на 28,5 % ($p < 0,05$) и ГР — на 59,7 % ($p < 0,01$), однако эти показатели не достигали величин, характерных для животных контрольной группы. Что касается каталазы и СОД, то их уровень восстанавливался под влиянием фукоидана до контрольных значений (см. табл. 2).

По данным МРТ у мышей 3-й (контрольной) группы не выявлено анатомо-топографических нарушений печени. Края обеих долей печени у всех животных просматривались четко (рис. а). У животных 1-й группы с экспериментальной гиперлипидемией выявлено увеличение обеих долей печени. Края долей были неровными и просматривались нечетко. Строма и паренхима печени деформированы, в них преобладали воспалительные изменения, что не позволяло

Таблица 1. Влияние фукоидана *F. evanescens* на показатели липидного обмена у мышей с экспериментальной гиперлипидемией

Показатели	Значения		
	1-я группа (атерогенная диета), $n = 20$	2-я группа (атерогенная диета на фоне фукоидана), $n = 20$	3-я группа (контроль — интактные), $n = 20$
ОХС, ммоль/л	$5,0 \pm 0,21^{**}$	$3,7 \pm 0,22^*$	$2,9 \pm 0,1$
ЛПНП, ммоль/л	$1,95 \pm 0,27^{**}$	$1,02 \pm 0,1^{**}$	$0,59 \pm 0,06$
ЛПОНП, ммоль/л	$0,58 \pm 0,03^*$	$0,39 \pm 0,04$	$0,39 \pm 0,02$
ЛПВП, ммоль/л	$1,6 \pm 0,12$	$2,20 \pm 0,24^*$	$1,69 \pm 0,1$
ТГ, ммоль/л	$1,26 \pm 0,06^*$	$0,85 \pm 0,24$	$0,83 \pm 0,06$
КА	$1,9 \pm 0,2^*$	$1,2 \pm 0,11$	$1,36 \pm 0,09$

*Значимость различий показателей 1-й группы по сравнению с 3-й группой, где: $^{**}p < 0,01$; $^*p < 0,05$. *Значимость различий показателей 2-й группы по сравнению с 1-й группой (слева), с 3-й группой (справа), где: $^{**}p < 0,01$; $^*p < 0,05$.

Таблица 2. Влияние фукоидана *F. evanescens* на систему ПОЛ-АОЗ в печени мышей с экспериментальной гиперлипидемией

Показатель	Значения		
	1-я группа (атерогенная диета), $n = 15$	2-я группа (атерогенная диета на фоне фукоидана), $n = 15$	3-я группа (контроль — интактные), $n = 15$
Содержание ДК, нмоль/мг белка	$8,31 \pm 0,23^{##}$	$**5,02 \pm 0,2$	$4,88 \pm 0,07$
Содержание МДА, нмоль/мг белка, мкмоль/л	$4,22 \pm 0,2^{##}$	$**2,04 \pm 0,2$	$1,99 \pm 0,08$
Активность ГП, нмоль/л / (мин \times мг белка) мкмоль*мин/мл	$0,85 \pm 0,02^{##}$	$*1,09 \pm 0,01^*$	$1,18 \pm 0,01$
Активность ГР, нмоль НАДФН / (мин \times мг белка)	$0,65 \pm 0,04^{##}$	$**1,03 \pm 0,02^*$	$1,68 \pm 0,11$
Каталаза, ммоль/ мг белка мин, моль/ (мин \times л)	$8,4 \pm 1,3^{\#}$	$*16,6 \pm 1,2$	$16,2 \pm 1,8$
СОД, у. е. / мг белка % торможения	$0,43 \pm 0,26^{\#}$	$*0,71 \pm 0,03$	$0,75 \pm 0,16$

[#]Значимость различий показателей 1-й группы по сравнению с 3-й группой, где: ^{##} $p < 0,01$; ^{*} $p < 0,05$. ^{*}Значимость различий показателей 2-й группы по сравнению с 1-й группой (слева), с 3-й группой (справа), где: ^{**} $p < 0,01$; ^{*} $p < 0,05$.

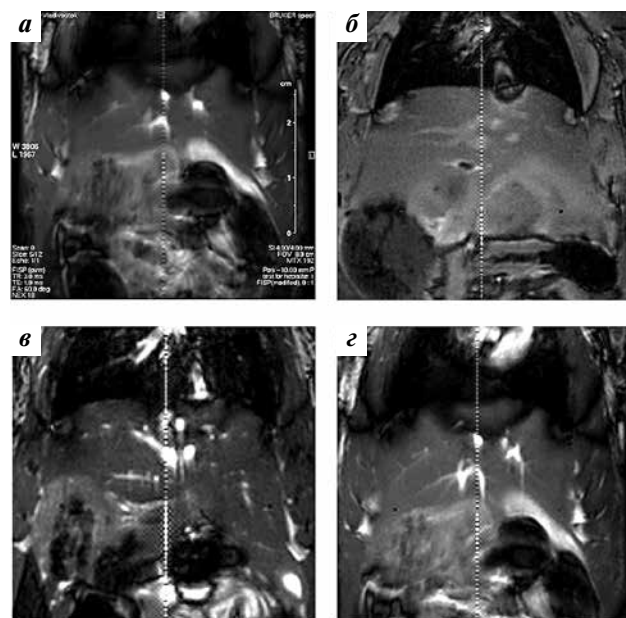
четко выделить структурно-функциональную единицу печени — печеночную дольку (рис. б). О воспалительных изменениях в паренхиме печени свидетельствует гипоинтенсивность при Т1-ВИ (149 относительных единиц (отн. ед.)) по сравнению с интактным контролем — 225 отн. ед. (рис. а), и гиперинтенсивность сигнала от паренхимы при Т2-ВИ составляет 105 отн. ед. по сравнению с 52 отн. ед. в интактном контроле (рис. б).

На фоне применения фукоидана у животных 2-й группы отмечена тенденция к нормализации линейных размеров печени (рис. в, г). На рис. (а–г) показана нормализация интенсивности сигнала от паренхимы печени при Т1-ВИ и Т2-ВИ, при этом лечебный эффект фукоидана составил 26 %. У животных этой группы структура печени частично восстановлена. Большая часть гепатоцитов формировала нормальные печеночные дольки. Печеночная долька, основная структурно-функциональная единица печени, мало отличалась по форме и размерам от таковой у интактных мышей, на изображении просматривается четко. Паренхима и строма печени не деформированы, желчные протоки не изменены (рис. в, г).

Таким образом, на модели алиментарной гиперлипидемии нами выявлена способность фукоидана при пероральном применении корректировать основные показатели липидного обмена, оказывать стабилизирующее действие на состояние окислительного метаболизма и активность ферментов антиоксидантной защиты, а также нормализующее влияние на анатомо-топографическую структуру печени.

Способность сульфатированных полисахаридов снижать интенсивность гиперлипидемии показана в ряде работ [7, 8]. Учитывая полученные нами сведения и данные литературы по механизмам гиполи-

пидемического действия фукоиданов, можно предполагать их способность ингибировать аккумуляцию липидов путем стимуляции липолиза в клетках жировой ткани адипоцитах, ингибировать адипогенез и дифференцировку адипоцитов, либо стимулировать внутриклеточный транспорт липопротеинлипазы и уменьшать деградацию этого фермента в адипоцитах [8, 9]. Возможно, имеет место способность фукоиданов связывать холестерин и желчные кислоты, участвующие в транспорте жиров из кишечника в кровь [7, 8]. Следует отметить снижение уровня ТГ



Томограммы печени мышей (СВА \times C57Bl/6) F₁: а — 3-я группа (контрольная); б — 1-я группа (атерогенная диета); в, г — 2-я группа (атерогенная диета на фоне фукоидана)

под влиянием фукоидана, поскольку, как известно, при жировой инфильтрации печени макровезикулярного типа ТГ обычно выступают в качестве аккумулируемых липидов. Можно предположить, что этот эффект фукоидана реализуется путем влияния на активность фермента триглицеридсинтетазы, участвующего в синтезе ТГ.

Установлено, что при атеросклерозе на фоне дислипидемии наблюдается снижение активности естественных антиоксидантных ферментов, дефицит эндогенных антиоксидантов, при котором содержащиеся в крови атерогенные липиды служат легким субстратом для перекисного окисления [10]. В связи с этим в комплексе его лечения показано применение антиоксидантных препаратов. Антиоксидантное действие сульфатированных полисахаридов описано в работах [11–14].

С учетом представленных и полученных нами ранее результатов фукоидан из бурой водоросли *F. evanescens*, как и статины, не только обладает липидкорригирующим действием, но и оказывает плеiotропные эффекты, непосредственно связанные с печенью, играющей центральную роль в метаболических процессах организма. В частности, этот полисахарид уменьшает интенсивность воспалительного процесса [15], повышает антиоксидантный потенциал крови [13, 16], оказывает гепатопротекторное [17], гипогликемическое [16], детоксикационное [18], противоопухолевое [19] действие и другие эффекты.

К сожалению, пока не разработаны лекарственные препараты на основе этих соединений в связи с трудностями, связанными с получением стандартных образцов полисахарида. Однако за рубежом для коррекции липидного обмена активно используют экстракты водорослей, содержащие комплекс биологически активных добавок, а также фукоиданы с определенной структурой. Такие экстракты и полисахариды в настоящее время позиционируются в качестве основы для создания биологически активных добавок к пище, продуктов функционального питания, а в дальнейшем — лекарственных препаратов нового поколения для нормализации липидного профиля крови, предотвращения развития ожирения,

улучшения состояния сердечно-сосудистой системы, а также в качестве антигипертензивных, противовоспалительных, гепатопротекторных, иммуномодулирующих средств, антиоксидантов, антикоагулянтов и спазмолитиков.

К настоящему времени фукоидан из водоросли *F. evanescens* стандартизован, получен в достаточном количестве для производства биологически активных добавок, научных исследований и предклинических испытаний. Следует отметить, что бурая водоросль *F. evanescens* имеет широкий ареал распространения на Дальнем Востоке России и содержит наибольшее количество фукоидана при практически полном отсутствии ламинарана, что значительно упрощает процедуру его выделения и стандартизации. Полисахарид обладает низкой токсичностью, хорошей растворимостью в воде и кислых растворах. В экспериментальных и клинических условиях проведено изучение его противовирусной, антикоагулянтной, тромболитической, гепатопротекторной, иммуномодулирующей, антиоксидантной, противоопухолевой активности [13, 16–20]. Представляет интерес дальнейшее исследование этого полисахарида.

Заключение

На модели алиментарной дислипидемии у мышей выявлена способность фукоидана из бурой водоросли *F. evanescens* при пероральном применении нормализовать основные показатели липидного обмена, показатели системы ПОЛ-АОЗ, анатомо-топографическую структуру печени.

Выявленные в экспериментах эффекты фукоидана позволяют рассматривать этот полисахарид в качестве основы при разработке новых биопрепаратов для лечения атеросклеротических нарушений и рекомендовать его к дальнейшему изучению в экспериментальных и клинических условиях.

Работа выполнена в рамках проекта 15-1-5-011 – Сульфатированные полисахариды бурых водорослей как основа для создания мишень-ориентированных лекарственных средств терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бобрышев Ю.В. Клеточные механизмы атеросклероза: врожденный иммунитет и воспаление. *Фундаментальные науки и практика* 2010;1(4):54–9.
2. Anogeianaki A., Angelucci D., Cianchetti E. et al. Atherosclerosis: a classic inflammatory disease. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011;24(4):817–25. PMID: 22230389.
3. Fitton J.H., Stringer D.N., Karpiniec S.S. Therapies from fucoidan: an update. *Mar Drugs* 2015;13:5920–46. DOI: 10.3390/md13095920. PMID: 26389927.
4. Jiao G., Yu G., Zhang J., Ewart H.S. Chemical structures and bioactivities of sulfated polysaccharides from marine algae. *Mar Drugs* 2011;9:196–223. DOI: 10.3390/md9020196. PMID: 21566795.
5. Raposo M.F.J., Morais A.M.M.B., Morais R.M.S.C. Marine

- polysaccharides from algae with potential biomedical applications. *Mar Drugs* 2015;13(5):2967–3028. DOI: 10.3390/md13052967. PMID: 25988519.
6. Anastyuk S.D., Shevchenko N.M., Dmitrenok P.S., Zvyagintseva T.N. Structural similarities of fucoidans from brown algae *Silvetia babingtonii* and *Fucus evanescens*, determined by tandem MALDI-TOF mass spectrometry. *Carbohydr Res* 2012;358:78–81. DOI: 10.1016/j.carres.2012.06.015. PMID: 22824505.
 7. Li D.Y., Xu Z., Huang L.M. et al. Effect of fucoidan of *L. japonica* on rats with hyperlipidemia. *Food Sci* 2001;22:92–5.
 8. Park M.K., Jung U., Roh C. Fucoidan from marine brown algae inhibits lipid accumulation. *Mar Drugs* 2011;9:1359–67. DOI: 10.3390/md9081359. PMID: 21892350.
 9. Kim K.J., Lee O.H., Lee B.Y. Fucoidan, a sulfated polysaccharide, inhibits adipogenesis through the mitogen-activated protein kinase pathway in 3T3-L1 preadipocytes. *Life Sci* 2010;22:791–7. DOI: 10.1016/j.lfs. PMID: 20346961.
 10. Chen A.F., Chen D.D., Daiber A. et al. Free radical biology of the cardiovascular system. *Clinic Sci* 2012;123(2):73–91. DOI: 10.1042/CS20110562. PMID: 22455351.
 11. Hu T., Liu D., Chen Y. et al. Antioxidant activity of sulfated polysaccharide fractions extracted from *Undaria pinnatifida* in vitro. *Int J Biol Macromolecules* 2010;46(2):193–8. DOI: 10.1016/j.ijbiomac. PMID: 20025899.
 12. Hwang P., Wu C.H., Gau S.Y. et al. Antioxidant and immune-stimulating activities of hot-water extract from seaweed *Sargassum hemiphyllum*. *J Marine Sci Technology* 2010;18(1):41–6.
 13. Imbs T.I., Skriptsova A.V., Zvyagintseva T.N. Antioxidant activity of fucose-containing sulfated polysaccharides obtained from *Fucus evanescens* by different extraction methods. *J Appl Phycol* 2015;27(1):545–53. DOI: 10.1007/s10811-014-0293-7.
 14. Kim S., Choi D.S., Jeon T.J. et al. Antioxidant activity of sulfated polysaccharides isolated from *Sargassum fulvellum*. *JFSN* 2007;12(2):65–73. DOI: 10.3746/jfn.2007.12.2.065.
 15. Беседнова Н.Н., Запорожец Т.С., Макаренкова И.Д. и др. Противовоспалительные эффекты сульфатированных полисахаридов из морских бурых водорослей. *Успехи современной биологии* 2012;132(3):312–20.
 16. Майстровский К.В., Запорожец Т.С., Федянина Л.Н. и др. Влияние иммуномодулятора фукоидана из бурых водорослей *Fucus evanescens* на показатели антиоксидантной системы, липидного и углеводного обмена у мышей. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2009;3:103–5.
 17. Кузнецова Т.А., Агафонова И.Г., Крохмаль Т.С. и др. Гепатопротекторные свойства фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens*. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2010;4:26–9.
 18. Kuznetsova T.A., Besednova N.N., Somova L.M., Plekhova N.G. Fucoidan extracted from *Fucus evanescens* prevents endotoxin-induced damage in a mouse model of endotoxemia. *Mar Drugs* 2014;12:886–98. DOI: 10.3390/md12020886/ PMID: 24492521.
 19. Алексеев Т.В., Жанаева С.Я., Венедиктова А.А. и др. Противоопухолевая и антиметастатическая активность сульфатированного полисахарида фукоидана, выделенного из бурой водоросли Охотского моря *Fucus evanescens*. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2007;143(6):675–7.
 20. Menshova R.V., Shevchenko N.M., Imbs T.I. Fucoidans from brown alga *Fucus evanescens*: structure and biological activity. *Fron Mar Sci* 2016;3:1–9. DOI: 10.3389/fmars.2016.00129.