

УДК 615.37:577.114:[615.322:582.273]

*И.М. Ермак*<sup>1</sup>, *В.Н. Давыдова*<sup>1</sup>, *Д.Л. Аминин*<sup>1</sup>, *А.О. Барабанова*<sup>1</sup>, *Е.В. Соколова*<sup>1</sup>, *Р.Н. Богданович*<sup>2</sup>, *А.М. Полякова*<sup>3</sup>, *Т.Ф. Соловьева*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН (690022 г. Владивосток, пр-т 100 лет Владивостоку, 159),

<sup>2</sup>Медицинское объединение ДВО РАН (690022 г. Владивосток, ул. Кирова, 95), <sup>3</sup>Центральный НИИ эпидемиологии (111123 г. Москва, ул. Новогиревская, 3)

## ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ КАРРАГИНАНОВ ИЗ КРАСНЫХ ВОДОРОСЛЕЙ ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫХ МОРЕЙ

*Ключевые слова:* каррагинаны, цитокины, фагоцитоз, иммунный статус.

В клинике и эксперименте изучено иммуномодулирующее действие сульфатированных полисахаридов — каррагинанов, выделенных из красных водорослей семейств Gigartinales и Tichocarpaceae Японского моря. На основе данных, полученных *in vitro*, показана зависимость иммуномодулирующей активности от структуры полисахаридов. Наиболее ярко выраженным биологическим эффектом обладал лямбда-каррагинан. Под его влиянием увеличивалась концентрация ионов кальция в мышечных лимфоцитах, усиливалось формирование активных форм кислорода в макрофагах и индукция апоптоза в клетках карциномы Эрлиха. Более высокая способность индуцировать продукцию провоспалительных цитокинов обнаружена у каппа- и каппа/йота каррагинанов, установлена концентрационная зависимость цитокин-индуцирующей активности от концентрации полисахаридов. На основе клинических испытаний отмечено положительное влияние каррагинана, используемого в комплексной терапии больных острыми кишечными инфекциями, на состояние иммунной системы и параметры гемостаза.

В ряду веществ, способных восстанавливать функциональную активность иммунокомпетентных клеток, особое место отводится растительным полисахаридам, которые могут не только модулировать различные свойства иммунной системы, но и обладают способностью к сорбции радионуклидов, тяжелых металлов и бактерий, нормализации липидного обмена, активации секреторной и моторной функций кишечника [8, 9, 11]. Реакция иммунной системы на пероральное введение полисахаридов не носит общего характера. Иммуностимулирующее действие некоторых растительных полисахаридов можно отнести к феномену пищевой толерантности, а ряда других — к явлению усиления иммунного ответа [2, 10].

Сульфатированные полисахариды красных водорослей — каррагинаны — относятся к растворимым пищевым волокнам и внесены в список пищевых и медицинских продуктов [6, 14]. Среди разнообразной биологической активности каррагинанов в настоящее время наибольший интерес привлекают противовоспалительная, антикоагулирующая, противоопухолевая и противовирусная [9, 14]. Биологические свойства каррагинанов находятся в тесной связи с их физико-химическими свойствами и структурой, которая отличается большим разнообразием (к настоящему времени описано около 20 типов этих со-

единений) и блочным строением полимерной цепи, что определяется родовой принадлежностью водоросли и условиями ее произрастания [7, 9, 14]. Такие полисахариды полиионной природы, как каррагинаны, способны к многоточечному взаимодействию с поверхностью иммунокомпетентных клеток, что может обеспечивать модуляцию различных звеньев иммунной системы. В экспериментах *in vivo* показано, что каррагинаны влияют на синтез иммуноцитами провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли и являются индукторами интерферона — важного неспецифического фактора защиты организма от инфекции [12]. Каррагинанам присущи также свойства иммуноадьювантов: они способны оказывать как иммуностимулирующий, так и иммуносупрессорный эффекты [4, 9]. Однако имеющиеся литературные данные о физиологической активности каррагинанов приведены в основном для коммерческих образцов и в большинстве своем не учитывают структурные особенности этих сульфатированных полисахаридов.

Данная работа посвящена анализу иммуномодулирующего действия каррагинанов различных структурных типов, выделенных из красных водорослей дальневосточных морей.

**Материалы и методы.** Водоросли *Chondrus armatus*, *Chondrus pinnulatus* (Gigartinales) и *Tichocarpus crinitus* (Tichocarpaceae) были собраны в Японском море (залив Петра Великого, м. Фальшивый). Полисахариды выделяли, фракционировали, идентифицировали методами инфракрасной и <sup>13</sup>C-ядерно-магнитно-резонансной спектроскопии [1, 13]. Способность каррагинанов вызывать индукцию синтеза фактора некроза опухоли и интерлейкинов в опытах *in vitro* была определена на основе методики J. Bienvenu et al. [5] и по схеме, описанной нами ранее [15].

Макрофаги получали из перитонеальной жидкости мышей линии BALB/C, которых выводили из эксперимента методом перивисцеральной дислокации. Перитонеальную жидкость инкубировали (37°C, 1 час) в чашках Петри до полного прикрепления макрофагов ко дну чашек, клеточный монослой трижды промывали фосфатно-солевым буфером (рН 7,4) и снимали с поверхности чашек. Рабочая концентрация составляла 5×10<sup>6</sup> клеток/мл. Лимфоциты (спленоциты) получали из селезенки мышей, которую измельчали в фосфатно-солевом буферном растворе

(рН 7,4). Клеточную суспензию пропускали через нейлоновый газ и полученную взвесь клеток трижды отмывали фосфатно-солевым буфером, затем центрифугировали (1500 об./мин, 5 мин) и ресуспензировали в необходимом количестве буфера. Конечная концентрация в растворе –  $2-5 \times 10^6$  клеток/мл.

Для определения лизосомальной активности в макрофагах с помощью флуоресцентного зонда в каждую лунку 96-луночного планшета вносили по 10 мкл вещества и по 100 мкл суспензии клеток и инкубировали смесь при  $37^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. После этого в каждую лунку добавляли 10 мкл раствора акридинового оранжевого и инкубировали смесь при  $37^\circ\text{C}$  в течение 30 мин). Флуоресценцию измеряли при  $\lambda_{\text{ex}}=485$  нм и  $\lambda_{\text{em}}=538$  нм.

Кальций, являясь одним из основных вторичных посредников в передаче и усилении внутриклеточных сигналов, функционирует как универсальный ион и ключевой элемент в огромном разнообразии внутриклеточных процессов, в том числе и в активации иммунологических реакций. Для определения активности ионов кальция в лимфоцитах к суспензии клеток добавляли 1 мл фосфатно-солевого буфера, 10 мкл флуоресцентного зонда Calcium-green-1/AM и инкубировали при перемешивании 1 час в темноте. Затем лимфоциты отмывали от свободного зонда, центрифугируя их трижды (1500 об./мин, 5 мин). Ресуспензировали клетки раствором фосфатно-солевого буфера и раскапывали по 10 мкл вещества и по 100 мкл клеток в каждую лунку 96-луночного планшета. Флуоресценцию измеряли при  $\lambda_{\text{ex}}=485$  нм и  $\lambda_{\text{em}}=518$  нм.

Для детекции активных форм кислорода (перекиси водорода и синглетного кислорода) в перитонеальных макрофагах с помощью флуоресцентного зонда в каждую лунку 96-луночного планшета вносили по 10 мкл вещества и 100 мкл суспензии клеток, инкубировали 1 час. После этого в лунки добавляли раствор зонда дигидрородамина-123 и снова инкубировали при  $37^\circ\text{C}$  10 мин. Флуоресценцию измеряли при  $\lambda_{\text{ex}}=485$  нм и  $\lambda_{\text{em}}=518$  нм.

Цитотоксическую активность каррагинанов и их влияние на конденсацию хроматина изучали на модели мышинной карциномы Эрлиха. Клетки карциномы (200 мкл в каждой лунке 96-луночного планшета, содержащей по 20 мкл тестируемых соединений, инкубировали при  $37^\circ\text{C}$  1 час. Затем к клеточной суспензии добавляли 10 мкл концентрированного раствора Hoechst 33342 (конечная концентрация 5 мкМ) и через 5 мин измеряли флуоресценцию при  $\lambda_{\text{ex}}=355$  нм и  $\lambda_{\text{em}}=460$  нм. Параллельно в смесь суспензии клеток и тестируемых веществ вносили по 10 мкл водного раствора этидиума бромид (концентрация 2,5 мкг/мл), инкубировали при  $37^\circ\text{C}$  10 мин. Интенсивность флуоресценции измеряли при  $\lambda_{\text{ex}}=485$  нм,  $\lambda_{\text{em}}=620$  нм. Заключение об индукции апоптоза в клетках делали на основании сравнительного измерения интенсивностей флуоресценций.

Использовали растворы Эрла и Хэнкса, DMEM, RPMI-1640, HEPES, EGTA (Sigma, США), трипановый синий (Flow, США), Fluorescein diacetate, Acridine orange, Hoechst 33342, Dihydrorhodamine 123, Calcium Green-1/AM (Molecular Probes, США), фосфатно-солевой буферный раствор («Биолот», Россия).

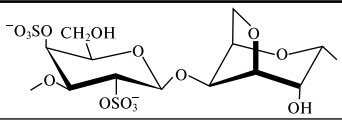
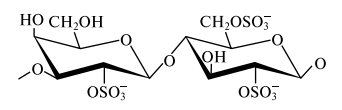
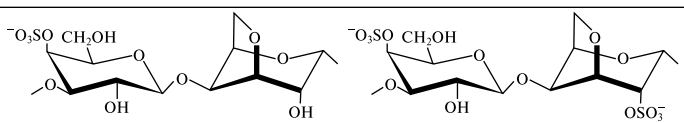
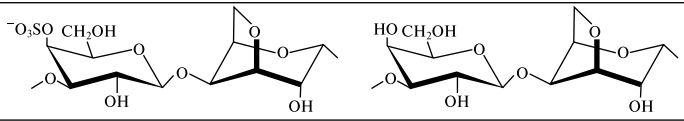
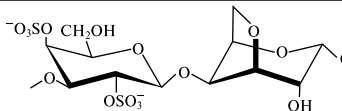
Изучение терапевтического эффекта каррагинана при пищевых токсикоинфекциях сальмонеллезной этиологии проведено на базе Клинической инфекционной больницы № 2 (г. Москва). Основанием для клинических испытаний было разрешение Государственного комитета РФ по стандартизации, метрологии и сертификации (№ 035/002158 от 21.06.1999 г.) на применение каррагинана в качестве пищевой добавки и согласие этического комитета ЦНИИ эпидемиологии. Проведено динамическое обследование 42 больных (мужчины и женщины, средний возраст – 31 год) с выраженным интоксикационным синдромом. Пациенты поступали в стационар на 1–3-и сутки болезни с признаками интоксикации и обезвоживания: температура тела – до  $38-39^\circ\text{C}$ , озноб, головная боль, частый (10–15 раз в сутки) жидкий стул, тошнота, многократная рвота. Каррагинан (смесь каппа- и лямбда-соединений – 3:1) в течение первых двух суток вводили per os с раствором хлосоль в дозе 150 мл за 3 приема 22 больным. Контрольную группу составили пациенты, получавшие базовую терапию (солевые растворы). Результаты оценивали по клиническим данным и результатам исследования параметров систем гемостаза и иммунитета.

Гемостаз характеризовали следующие показатели: протромбиновое время, тромбиновое время, активированное парциальное тромбопластиновое время и уровень фибриногена F. Для характеристики системы иммунитета подсчитывали относительное и абсолютное количество лимфоцитов. С помощью кластеров дифференцировки (Cluster of Differentiation – CD) определяли Т-лимфоциты ( $\text{CD}3^+$ ), В-лимфоциты ( $\text{CD}19^+$ ), а также иммунорегуляторные субпопуляции: Т-хелперы ( $\text{CD}4^+$ ) и цитотоксические Т-лимфоциты ( $\text{CD}8^+$ ). Исследования проводили методом проточной цитометрии на цитометре EPICS XL (Beckman Coulter) с использованием моноклональных антител Ю-Test (двойная метка). Функциональную активность нейтрофилов венозной крови определяли с помощью спонтанного и стимулированного теста с нитросиним тетразолием (НСТ-теста) и выражали в условных единицах.

**Результаты исследования.** Полисахариды были выделены из красных водорослей, представителей семейств Gigartinales и Rhodospirillales и фракционированы на железирующие и нежелезирующие типы. Согласно данным спектроскопии, железирующие типы полисахаридов из водоросли *C. armatus* относятся к каппа-каррагинану, а из *T. crinitus* и *C. pinnulatus* – к гибридным каппа/бета- и каппа/йота-структурам соответственно [1, 13]. Нежелезирующие полисахариды были представлены как лямбда-каррагинаном,

Таблица 1

Структура каррагинанов из водорослей семейств *Gigartinaceae* и *Tichocarpaceae*

Вид водоросли	Тип <sup>1</sup>	Структура дисахаридного звена	Мол. масса, кДа
<i>C. armatus</i>	каппа, ж		312
	лямбда, н/ж		246
<i>C. pinnulatus</i>	каппа/йота, ж		420
	каппа/бета, ж		380
<i>T. crinitus</i>	икс, н/ж		—

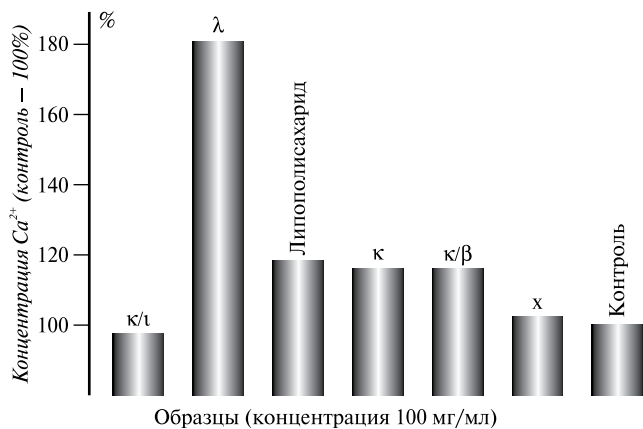
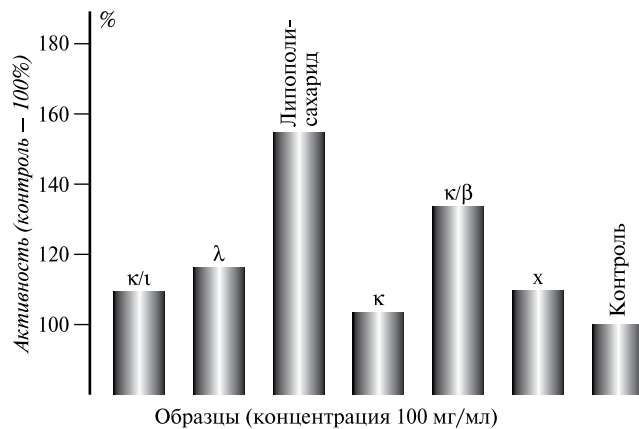
<sup>1</sup> ж — желирующие (KCL-нерастворимые фракции) и н/ж — нежелирующие (KCL-растворимые фракции) типы каррагинанов.Рис. 1. Влияние каррагинанов на концентрацию Ca<sup>2+</sup> в цитоплазме лимфоцитов селезенки мышей.

Рис. 2. Влияние каррагинанов на лизосомальную активность макрофагов.

так и новым структурным типом — икс-каррагинаном. Молекулярные массы использованных в работе полисахаридов находились в пределах 246–420 кДа (табл. 1). Для исследования иммуномодулирующего действия каррагинанов разных структурных типов использовали различные экспериментальные системы.

Присутствие лямбда-каррагинана в инкубационной среде в течение 5 мин вызывало увеличение концентрации кальция в цитоплазме мышинных спленцитов почти в два раза (рис. 1). Полумаксимальная эффективная концентрация этого полисахарида, рассчитанная графическим способом, равнялась 61 мкг/мл. Лямбда-каррагинан оказывал выраженное воздействие и на макрофаги, активируя процесс формирования активных форм кислорода на 30% интенсивнее по сравнению с контролем.

В экспериментах, позволяющих оценить влияние препаратов на отдельные стороны поглотительной

способности (фагоцитоза) иммунокомпетентных клеток, были использованы каррагинаны в концентрации 100 мкг/мл и в качестве образца — липополисахарид из *Escherichia coli*. Среди исследованных веществ каппа/бета-каррагинан показал наибольшую эффективность. Он увеличивал активность лизосом макрофагов мыши на 30%, что выражалось в увеличении размеров органелл, их количестве и степени закисления. Эффективная концентрация этого каррагинана, вызывающая полумаксимальный эффект, была равна 37 мкг/мл. Остальные каррагинаны не проявляли активности в этом тесте (рис. 2).

Способность каррагинанов активировать клетки и вызывать в них синтез цитокинов была соотнесена с активностью митогена — липополисахарида, цитокин-индуцирующая активность которого была принята за 100%. Все исследованные образцы каррагинанов проявляли цитокин-индуцирующую активность, стимулируя

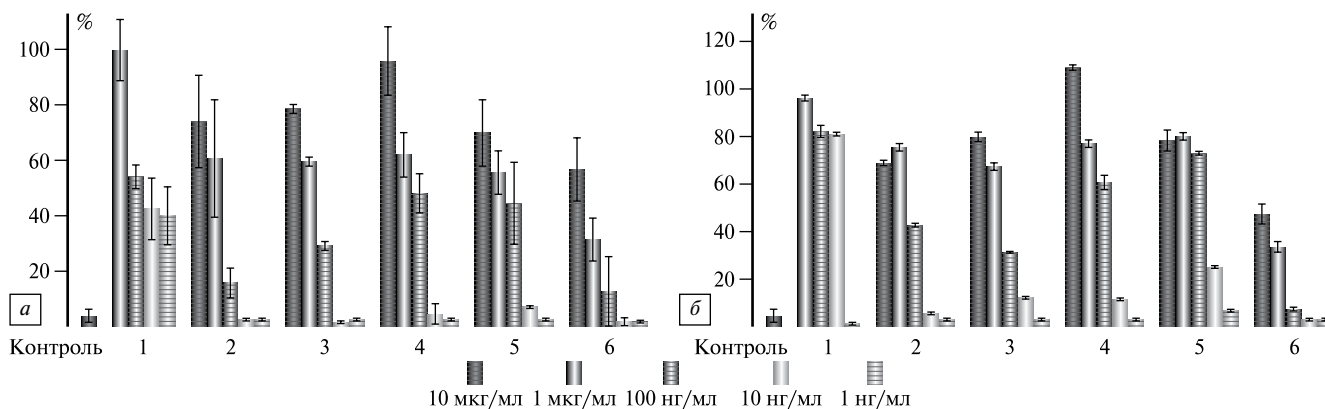


Рис. 3. Продукция фактора некроза опухоли- $\alpha$  (а) и интерлейкина-6 (б), индуцированная липополисахаридом (1), каппа/бета- (2), каппа/йота- (3), каппа- (4), лямбда- (5) и икс-каррагинаном (6).

синтез фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкина-6 мононуклеарными клетками крови человека (рис. 3).

Конденсация хроматина является одним из маркеров наступления апоптоза (запрограммированной смерти) клеток. При этом важно, чтобы вызывающие ее препараты не проявляли цитотоксического эффекта. Среди исследованных соединений ни одно не оказывало цитотоксического действия, оцененного в тесте с этидиумом бромидом. В то же время лямбда-каррагинан в концентрации 100 мкг/мл оказывал существенное влияние на процесс конденсации хроматина в ядрах опухолевых клеток, что регистрировалось по резкому увеличению накопления флуоресцентного зонда Hoechst 33342. Это позволяет предположить, что среди исследованных полисахаридов лямбда-каррагинан обладает селективным противоопухолевым действием и может рассматриваться как противоопухолевый препарат.

При исследовании параметров системы гемостаза у 18 пациентов с пищевыми токсикоинфекциями были выявлены признаки гиперкоагуляции (1-я фаза синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови) и у 24 – симптомы гипокоагуляции (2-я фаза синдрома). Из плазменных параметров наиболее информативными оказались значения активированного парциального тромбластинового времени, которые также свидетельствовали о гипер- и гипокоагуляционных процессах у больных при поступлении в стационар. Как показали результаты, пероральное введение каррагинана на фоне стандартной терапии более активно по сравнению с контрольной группой восстанавливало систему гемостаза. На 3-и сутки лечения с применением каррагинана наблюдалось снижение лейкоцитоза, уменьшение до нормальных значений количества активированных клеток, увеличение относительного и абсолютного числа лимфоцитов в периферической крови за счет общей популяции Т-лимфоцитов и их иммунорегуляторных субпопуляций (табл. 2).

Обсуждение полученных данных. Разнообразный структурный дизайн каррагинанов обуславливает широкий спектр их биологических свойств. Наиболее ярко выраженным эффектом из исследованных соединений обладал лямбда-каррагинан, повышавший

концентрацию ионов кальция в лимфоцитах, усиливавший интенсивность формирования активных форм кислорода в макрофагах и индукцию апоптоза опухолевых клеток. Высокая активность в этих тестах лямбда-каррагинана может быть обусловлена высокой степенью его сульфатирования, что, как было показано для других полисахаридов, играет важную роль в проявлении иммуностимулирующей активности [11]. В то же время в экспериментах, позволяющих оценить влияние выбранных соединений на фагоцитоз иммунокомпетентных клеток, наибольшую эффективность проявлял каппа-каррагинан, существенно стимулируя активность лизосом макрофагов мыши.

Способность влиять на продукцию цитокинов в значительной мере зависела от концентрации каррагинанов и их структуры. В диапазоне 10–1,0 мкг/мл все типы каррагинанов вызывали повышение уровней фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкина-6 (по сравнению со спонтанной индукцией), в то время как при низкой концентрации они были малоактивны. Наибольшей цитокин-индуцирующей активностью в области высоких концентраций обладал каппа-каррагинан, а наименьшей – икс-каррагинан. Подобные результаты были получены японскими исследователями, которые обнаружили высокую индуцирующую активность желирующих полисахаридов – каппа- и йота-каррагинанов [12].

Ранее в экспериментах *in vivo* нами было показано, что каппа- и лямбда-каррагинаны ингибируют токсичность липополисахарида грамотрицательных бактерий и повышают резистентность организма к действию эндотоксинов [3]. Известно, что гиперреакция иммунной системы на фрагменты бактериальных клеток лежит в основе многих воспалительных заболеваний кишечника, в связи с чем в комплексной терапии кишечных инфекций показано применение средств, в том числе растительных полисахаридов, восстанавливающих нормальную микрофлору [8, 10]. На собственном материале введение каррагинана в схему стандартной терапии токсикоинфекций способствовало коррекции гемостаза. При этом действие препарата носило модулирующий (регуляторный) характер: у больных с гиперкоагуляцией отмечалось

Таблица 2

Иммунологические показатели у больных острыми кишечными инфекциями в динамике на фоне стандартной терапии и лечения с применением каррагинана

Показатель	Норма	До лечения (n=42)	На 3-и сутки терапии		Контроль (n=20)
			с каррагинанами (n=22)	без каррагинанов (n=20)	
Лейкоциты, абс.×10 <sup>9</sup> /л	4,0–8,8	8,3±3,3	6,6±2,9 <sup>2,3</sup>	5,7±1,8	6,5±1,5
Нейтрофилы	%	48–75	81,4±8,5 <sup>1</sup>	60,8±8,9 <sup>3</sup>	62,5±11,4
	абс.×10 <sup>9</sup> /л	2,1–5,6	6,8±3,2 <sup>1</sup>	4,2±2,7 <sup>3</sup>	4,1±1,6
Лимфоциты	%	19–37	13,7±6,9 <sup>1</sup>	31,5±7,5 <sup>2,3</sup>	34,0±10,6
	абс.×10 <sup>9</sup> /л	1,2–3,0	1,0±0,4 <sup>1</sup>	2,0±0,7 <sup>2,3</sup>	2,1±0,6
CD3 <sup>+</sup>	%	55–75	66,4±8,4	73,5±7,4 <sup>3</sup>	68,7±7,3
	абс.×10 <sup>9</sup> /л	0,9–2,2	0,7±0,3 <sup>1</sup>	1,4±0,5 <sup>2,3</sup>	1,4±0,3
CD4 <sup>+</sup>	%	35–65	43,0±20,0	45,7±7,4	40,0±17,0
	абс.×10 <sup>9</sup> /л	0,6–1,9	0,5±0,2 <sup>1</sup>	0,9±0,3 <sup>3</sup>	0,8±0,1
CD8 <sup>+</sup>	%	12–30	22,3±14,5	24,5±6,4	25,6±6,0
	абс.×10 <sup>9</sup> /л	0,3–0,9	0,3±0,1 <sup>1</sup>	0,5±0,2	0,6±0,2
CD4/CD8	1,2–2,5	2,2 (0,4–4,8)	2,0 (0,9–3,6)	2,4 (1,5–3,4)	1,6 (1,1–2,5)
CD19 <sup>+</sup>	%	5–15	15,4±5,1	11,7±3,4 <sup>3</sup>	12,4±3,5
	абс.×10 <sup>9</sup> /л	0,12–0,44	0,2±0,1 <sup>1</sup>	0,2±0,1 <sup>2,3</sup>	0,3±0,1

<sup>1</sup> Разница с контролем статистически значима.

<sup>2</sup> Разница с группой «без каррагинанов» статистически значима.

<sup>3</sup> Разница с показателями до лечения статистически значима.

снижение агрегационной активности тромбоцитов (в среднем на 65%), а у больных с гипокоагуляцией степень агрегации возрастала (в среднем на 22%). Как показали клинические испытания в группе пациентов, принимавших каррагинан, нормализация показателей иммунной системы происходила значительно быстрее, чем в контрольной группе. Достаточно быстрое восстановление показателей иммунной системы при приеме каррагинана, вероятно, обусловлено его иммунорегуляторными свойствами.

Полученные данные свидетельствуют о корректирующем влиянии каррагинана на параметры системы гемостаза и показатели иммунной системы у обследованных больных. Таким образом, структурное разнообразие выделенных каррагинанов обеспечивает широкий спектр их иммуномодулирующей активности. Результаты проведенных работ позволяют надеяться на эффективное использование каррагинана в комплексной терапии различных форм бактериальных инфекций.

Работа поддержана грантом по программе президенту ДВО РАН «Молекулярная и клеточная биология» и «Фундаментальная наука – медицине».

#### Литература

1. Барабанова А.О., Ермак И.М., Глазунов В.П. и др. Сравнительная характеристика каррагинанов, выделенных из вегетативной и репродуктивной форм водоросли *Tichocarpus crinitus* (Gmel.) Rupr. (Rhodophyta, Tichocarpaceae) // Биохимия. 2005. Т. 70. С. 430–437.
2. Звягинцева Т.Н., Беседнова Н.Н., Елякова Л.Л. Структура и иммуноотропное действие 1,3; 1,6-β-D-глюканов. Владивосток: Дальнаука, 2002.
3. Хасина Э.И., Сребнева М.Н., Ермак И.М., Малеев В.В. Влияние каррагинана на неспецифическую резистентность мышей при ЛПС-индуцированной эндотоксемии // ЖМЭИ. 2007. № 2. С. 57–60.
4. Abe T., Kawamura H., Watanabe H. et al. Liver injury due

to sequential activation of natural killer cells and natural killer T cells by carrageenan // J. Hepatol. 2002. Vol. 36, No. 3. P. 614–623.

5. Bienvenu J., Doche C., Gutowski M. et al. Production of proinflammatory cytokines and cytokines involved in the TH1/TH2 balance is modulated by pentoxifylline // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1995. Vol. 25. P. 80–84.
6. Bixler H.J. Recent developments in manufacturing and marketing carrageenan. // Hydrobiologia. 1996. Vol. 326/327. P. 35–57.
7. Falshaw R., Richard H., David E. Stevenson. Structural analysis of carrageenans from the red alga, *Callophyllis hombroniana* Mont. K (Kallymeniaceae, Rhodophyta) // Carbohydr. Research: 2005. Vol. 340, No. 6. P. 1149–1158.
8. Kilpatrick D.C. Immunological aspects of the potential role of dietary carbohydrates and lectins in human health // Eur. J. Nutr. 1999. Vol. 38. P. 107–117.
9. Lahaye M., Kaeffer B. Seaweed dietary fibres: structure, physico-chemical and biological properties relevant to intestinal physiology // Sciences and Aliments. 1997. Vol. 17. P. 563–584.
10. Popov S.V., Popova G.Yu., Ovodova R.G. et al. Effects of polysaccharides from *Silen vulgaris* on phagocytes // Int. J. Immunopharmacol. 1999. Vol. 21. P. 617–624.
11. Roshia de Souza M.C., Marques C.T., Guerra Dore C.M. et al. Antioxidant activities of sulfated polysaccharides from brown and red seaweeds // J. Appl. Phycol. 2007. Vol. 19. P. 153–160.
12. Tadeta K., Irifune K., Tomono K. et al. Potential activity of carrageenan to enhance antibacterial host-defense system in mice // J. Infect. Chemother. 1995. Vol. 1. P. 59–63.
13. Yermak I.M., Kim Yong Hwan, Tityanov E.A. et al. Chemical structure and gel properties of carrageenan from algae belonging to the Gigartinales and Tichocarpaceae, collected from the Russian Pacific coast // J. Appl. Phycol. 1999. Vol. 11. P. 41–48.
14. Yermak I.M., Khotimchenko Yu.S. Chemical properties, biological activities and applications of carrageenan from red algae // in Recent Advances in Marine Biotechnology (Fingerman M, Nagabhushanam R. eds). Sci. Publ. Inc. USA-UK. 2003. Vol. 9. P. 207–255.
15. Yermak I.M., Davidova V. N., Gorbach V.I. et al. Forming and immunological properties of some lipopolysaccharide-chitosan complexes // Biochimie. 2006. Vol. 88. No 1. P. 23–30.

Поступила в редакцию 14.04.2009.