

КАРРАГИНАНЫ: ПОЛЬЗА ИЛИ ВРЕД?

ТКАЧЕНКО А.С.¹, НАКОНЕЧНАЯ О.А.¹, ГОРБАЧ Т.В.¹, ТКАЧЕНКО М.А.²

¹Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

²Харьковская городская клиническая больница № 27, г. Харьков, Украина

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №1. – С. 7-13.

CARRAGEENANS: ARE THEY USEFUL OR DETRIMENTAL?

TKACHENKO A.S.¹, NAKONECHNA O.A.¹, GORBACH T.V.¹, TKACHENKO M.A.²

¹Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

²Kharkov Municipal Clinical Hospital No.27, Kharkov, Ukraine

Vestnik VGMU. 2018;17(1):7-13.

Резюме.

Каррагинаны - сульфатированные гетерополисахариды красных водорослей, которые используются в пищевой промышленности в качестве загустителей и эмульгаторов (Е407). В литературе описаны как положительно, так и отрицательно влияющие на организм эффекты каррагинанов. В обзорной статье представлены сведения об экспериментах, в которых демонстрируется способность каррагинанов выступать в роли индукторов воспаления и канцерогенеза, а также описаны антиоксидантные, противовирусные и противоопухолевые эффекты каррагинанов. При анализе источников установлено, что свойства каррагинанов зависят преимущественно от типа и молекулярной массы макромолекул. Противоречивые данные о токсическом действии каррагинанов, полученные в опытах *in vivo* и *in vitro*, указывают на необходимость осторожной трактовки результатов опытов, демонстрирующих безопасность добавки Е407, и обуславливают недопустимость слепого переноса результатов *in vitro* исследований биобезопасности каррагинанов на человека.

Ключевые слова: пищевые добавки, каррагинан, каррагинан-индуцированное воспаление, антиоксиданты, противоопухолевое действие.

Abstract.

Carrageenans are sulfated heteropolysaccharides of red algae, that are used in the food industry as thickeners and emulsifiers (E407). Both positive and negative effects of carrageenans on the body have been reported. This review deals with information about the experiments in which the ability of carrageenans to act as inducers of inflammation and carcinogenesis is demonstrated, antioxidant, antiviral and antitumor effects of carrageenans are also described. After analyzing the sources, we have concluded that the properties of carrageenans depend primarily on the type and molecular weight of macromolecules. Controversial data on the toxic effects of carrageenans from *in vivo* and *in vitro* investigations indicate the need for careful interpretation of the results of experiments, that demonstrate the safety of the E407 food additive, and prevent from blindly transferring the results of *in vitro* studies of the biosafety of carrageenans to humans.

Key words: food additives, carrageenan, carrageenan-induced inflammation, antioxidants, antitumor effect.

Каррагинаны представляют собой полисахариды, полученные из некоторых видов красных водорослей. Структурными единицами данных биополимеров являются моносахариды D-галактоза и 3,6-ангидрогалактоза, которые связаны α -1,3 и β -1,4-гликозидными связями. Каррагинаны содержат примерно от 15% до 40%

остатков серной кислоты и имеют среднюю молекулярную массу более 100 кДа. Выделяют несколько типов каррагинанов: λ , κ , ι , ϵ , μ , которые содержат от 22 до 35% остатков серной кислоты [1, 2]. В пищевой промышленности активно используются лишь три вида каррагинана: λ , κ , ι [2]. При этом они не имеют пищевой ценности,

используются в качестве гелеобразователей, загустителей и для улучшения текстуры продуктов. Каррагинаны известны как пищевая добавка E 407, и основной сферой их применения является молочное, кондитерское и мясное производство [3]. В 2015 г. комитет экспертов по пищевым добавкам ВОЗ (JECFA) сделал заключение о допустимости употребления каррагинана даже в детском возрасте - «Использование каррагинана в детской формуле или формуле для специальных медицинских целей при концентрациях до 1000 мг/л не вызывает беспокойства» [4]. Подобные данные появляются на фоне все возрастающей обеспокоенности мирового сообщества в отношении безопасности применения каррагинана. Данные о небезопасности перорального употребления каррагинана стали появляться еще в 60-х годах прошлого века [2, 5]. В многочисленных опытах на животных продемонстрирована способность всех трех коммерчески значимых типов каррагинана вызывать воспаление различных отделов желудочно-кишечного тракта – от слабой и умеренной интенсивности до тяжелого язвенно-некротического процесса [5-10].

Установлено, что хроническое каррагинан-индуцированное воспаление желудочно-кишечного тракта характеризуется развитием окислительного стресса, эндотелиальной дисфункцией в сосудах кишечника, активацией апоптоза и пролиферации эпителия кишечника, интенсивным синтезом провоспалительных цитокинов, активацией процессов неоангиогенеза в кишечнике и т.д. [9, 11-15]. Гистологические изменения, связанные с воздействием перорально употребленного каррагинана, выявленные при проведении эксперимента на животных, включают повреждение слизистой оболочки кишечника, характерные для острого, подострого и хронического воспалительного процесса, наличие абсцессов; деформацию слизистых желез, изъязвление слизистой оболочки, а также гиперпластические изменения железистого эпителия [7, 9, 10, 16].

На протяжении многих лет в экспериментальной медицине используется модель каррагинан-индуцированного воспаления лап крыс, которая представляет собой классическую модель формирования отека и гипералгезии и активно применяется при оценки эффективности новых нестероидных противовоспалительных препаратов. Воспаление моделируется путем инъекции 100 мкл 1% λ -каррагинана, разведенного в физиологическом растворе, в заднюю лапу животного

[17]. Внутривенное введение 1% раствора каррагинана приводит к развитию перитонита у мышей [18, 19]. Инъекция 0,02 мл 1% раствора каррагинана в коленный сустав приводит к развитию артрита [20, 21]. Zeng F. et al установили, что при инъекции 3% раствора λ -каррагинана непосредственно в простату развивается простатит [22]. Также известны модели каррагинан-индуцированного плеврита [23] и каррагинан-индуцированного воспаления головного мозга у мышей, вызванного введением каррагинана в желудочки мозга [24].

Таким образом, введения растворов каррагинана разной концентрации (от одно- до трех-процентных растворов) приводит к развитию воспалительного процесса в зоне введения. При моделировании воспаления наиболее часто используется λ -каррагинан. Острое каррагинан-индуцированное воспаление характеризуется отеком, гипералгезией, экстравазацией нейтрофилов, а его интенсивность имеет ярко выраженный дозозависимый характер [5].

Однако в последние годы отмечается отчетливая тенденция к увеличению количества публикаций, демонстрирующих наличие у каррагинанов положительных эффектов. Например, Yuan H. et al. продемонстрировали, что олигосахариды к-каррагинана и их модифицированные производные (дополнительно сульфатированные и ацетилированные) обладают антиоксидантной активностью при постановке эксперимента как *in vivo*, так и *in vitro* [25]. Схожие результаты удалось получить группе исследователей под руководством Sun Y. – авторы подтвердили наличие антиоксидантных свойств продуктов гидролиза к-каррагинана [26]. При этом антиоксидантная активность к-каррагинановых олигосахаридов зависит от степени полимеризации, содержания редуцирующих сахаров и сульфатных групп. Abad L.V. et al. изучали антиоксидантные свойства каррагинанов, подвергшихся действию гамма-излучения. Установлено, что антиоксидантная активность зависит от типа каррагинана, максимально она выражена у к-каррагинана и снижается в ряду к- λ . Авторы объясняют антиоксидантные эффекты данной пищевой добавки, главным образом, деполимеризацией каррагинанов с соответствующим увеличением содержания редуцирующих сахаров, однако отмечая, что антиоксидантные свойства полученных олигомеров каррагинана были ниже, чем у аскорбиновой кислоты [27]. Алкогольные экстракты продуктов

гидролиза каррагинана (под действием излучения) с молекулярной массой 2300-5000 Да также обладают антиоксидантной активностью. Установлено, что максимальные антиоксидантные свойства характерны для фракций к-каррагинана с молекулярной массой до 2кДа [28].

Проанализировав результаты работ, посвященных изучению антиоксидантных эффектов каррагинана, мы отметили, что антиоксидантными свойствами обладают не интактные высокомолекулярные молекулы каррагинанов, которые используются в пищевой промышленности, а низкомолекулярные продукты гидролиза, преимущественно к-каррагинана. В то же время известно, что недеградированный пищевой каррагинан имеет молекулярную массу 200-400 кДа [29], а молекулярная масса деградированного каррагинана, который может образовываться из пищевого каррагинана путем неферментативного кислотного гидролиза в желудке, не опускается ниже 20 кДа [5]. Таким образом, антиоксидантные свойства характерны для фрагментов к-каррагинана, которые не поступают в организм с продуктами питания и не образуются в желудочно-кишечном тракте в желудке под действием соляной кислоты или бактериальной деградации в толстом кишечнике.

Первые данные о противовирусных эффектах каррагинанов появились 30 лет назад. González ME et al. в опытах *in vitro* продемонстрировали способность данных сульфатированных полисахаридов предотвращать разрушение клеточного монослоя вирусом простого герпеса – 1 (HSV-1) в дозе 5 мкг/мл [30]. По мнению авторов, каррагинан ингибирует репликацию вируса на стадии между проникновением в клетку и синтезом поздних белков. В дальнейшем появились публикации, демонстрирующие, что к-, ι-, и λ-каррагинаны способны тормозить репликацию различных вирусов [31-33]. Интересно отметить, что антивирусное действие каррагинанов различается в зависимости от вида биополимера. Установлено, что каррагинаны способны ингибировать заражение вирусом папилломы человека (ВПЧ), и в отношении данного вируса активность λ- и к-каррагинанов значительно уступает ι-каррагинану [34]. ι-каррагинан также обладает максимальной активностью в отношении ингибирования репликации возбудителей лихорадки денге, по сравнению с другими разновидностями каррагинана [33]. Помимо типа каррагинана, на антивирусную активность также влияет молеку-

лярная масса гетерополисахарида. Ji J. et al. отмечают, что низкомолекулярные каррагинановые олигосахариды легче контактируют с вирусами и обладают более высокой биодоступностью и биологической активностью [35]. ι-каррагинан также максимально эффективен в отношении риновирусов [36].

Анализируя исследования, посвященные противовирусному действию каррагинанов, мы обратили внимание, что большинство исследований проведены *in vitro* на монокультуре клеток. При этом авторы заявляют, что каррагинан не оказывал токсического воздействия. Однако известно, что каррагинаны способны активировать макрофаги, индуцировать генерацию провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода клетками иммунной системы [5, 19, 37, 38]. Таким образом, опыты *in vitro* с культурами неиммуннокомпетентных клеток не позволяют сделать достоверных выводов об отсутствии токсического воздействия каррагинанов и к сообщениям о безопасности применения данных пищевых добавок в качестве противовирусных препаратов следует относиться с осторожностью.

Известно, что некоторые представители каррагинанов обладают противоопухолевым действием, в основном за счет антивирусных, антиоксидантных и иммуномодулирующих свойств [39-41]. В частности, Prasedya ES et al. в опыте *in vitro* продемонстрировали наличие цитотоксического действия λ- и к-каррагинанов в дозировке 250-2500 мкг/мл в отношении клеток линии HeLa [41]. Luo M. et al. обнаружили, что внутриопухолевое введение λ-каррагинана у мышей с меланомой B16-F10 приводит к достоверному снижению объема опухоли. Авторы отмечают, что действие каррагинана проявлялось только в опытах *in vivo*. При инкубации λ-каррагинана с опухолевыми клетками не было обнаружено прямого цитотоксического действия, что позволило авторам сделать вывод о влиянии каррагинана на микроокружение опухоли и подтвердить данный вывод экспериментально, обнаружив значительную миграцию макрофагов и дендритных клеток в зону введения каррагинана и увеличенную продукцию ФНО-α макрофагами [42]. При проведении экспериментов на животных обнаружено также противоопухолевое действие олигосахаридов к-каррагинана и низкомолекулярного λ-каррагинана, полученного из *Chondrus ocellatus* [43, 44], что еще раз подтверждает наличие положительных эффектов исключительно у низкомо-

лекулярных фрагментов каррагинанов и перспективность изучения противоопухолевого действия именно олигосахаридов каррагинанов.

Заключение

Таким образом, несмотря на то, что каррагинан считался безопасной пищевой добавкой на протяжении многих десятилетий и продолжает считаться таковой, что имеются многочисленные экспериментально подтвержденные данные о противоопухолевых, антиоксидантных и противовирусных эффектах, в основном, низкомолекулярных олигосахаридов каррагинана, а также данные об отсутствии токсического действия каррагинана, мы полагаем, что отношение к каррагинану как к нетоксичному соединению должно быть пересмотрено ввиду многочисленных опытов *in vivo*, демонстрирующих токсичность E407. Мы считаем недопустимым автоматический перенос данных *in vitro* исследований на человека и теоретическую возможность трактовки работ на культуре клеток (как правило, на монокультуре) для оценки степени риска употребления каррагинана человеком.

Литература

- Manuhara, G. J. Extraction and characterization of refined k-carrageenan of red algae [*Gracilaria lemaneiformis* (Doty ex p.c. Silva, 1996)] originated from karimun jawa islands / G. J. Manuhara, D. Prasetyaning, R. A. Riyanto // *Aquatic Procedia*. – 2016 Aug. – Vol. 7. – P. 106–111.
- Necas, J. Carrageenan: a review / J. Necas, L. Bartosikova // *Veterinari Medicina*. – 2013. – Vol. 58, N 4. – P. 187–205.
- Tailoring kappa/lambda-hybrid carrageenan from *Mastocarpus stellatus* with desired gel quality through pre-extraction alkali treatment / G. Azevedo [et al.] // *Food Hydrocoll.* – 2013 May. – Vol. 31, N 1. – P. 94–102.
- Safety evaluation of certain food additives [Electronic resource] : WHO Food Additives Series: 70 : Prepared by the Seventy-ninth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). – Geneva : World Health Organization, 2015. – Mode of access: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/171781/3/9789240693982_eng.pdf. – Date of access: 11.11.2017.
- Tobacman, J. K. Review of harmful gastrointestinal effects of carrageenan in animal experiments / J. K. Tobacman // *Environ. Health Perspect.* – 2001 Oct. – Vol. 109, N 10. – P. 983–994.
- Спосіб моделювання хронічного гастроентероколіту : пат. 97322 Україна, МПК G 09 B 23/28 / Іваненко Т. О., Коробчанський В. О., Губіна-Вакулик Г. І., Горбач Т. В., Колоусова Н. Г. ; заявник і власник патенту Харків. нац. мед. ун-т. – № а201014510 ; заявл. 06.12.10 ; опубл. 25.01.12, Бюл. № 2.
- Губина-Вакулик, Г. А. Морфологическое состояние тонкого кишечника при длительном употреблении пищевой добавки каррагинан / Г. А. Губина-Вакулик, А. С. Ткаченко, М. А. Орлова // *Вісн. проблем біології і медицини*. – 2014. – Т. 3, вип. 2. – С. 252–257.
- Effects of lambda-carrageenan induced experimental enterocolitis on splenocyte function and nitric oxide production / V. E. Pricolo [et al.] // *J. Surg. Res.* – 1996 Nov. – Vol. 66, N 1. – P. 6–11.
- Damage and regeneration of small intestinal enterocytes under the influence of carrageenan induces chronic enteritis / G. I. Gubina-Vakyulyk [et al.] // *Comp. Clin. Path.* – 2015 Nov. – Vol. 24, N 6. – P. 1473–1477.
- Watt, J. Experimental ulcerative disease of the colon in animals / J. Watt, R. Marcus // *Gut*. – 1973 Jun. – Vol. 14, N 6. – P. 506–510.
- Ткаченко, А. С. Уровень VEGF и ФНО- α при хроническом каррагенан-индуцированном гастроэнтероколите / А. С. Ткаченко // *Вісн. проблем біології і медицини*. – 2013. – Т. 2, вип. 3. – С. 231–234.
- Ткаченко, А. С. Стан прооксидантно-антиоксидантної системи при хронічному експериментальному гастроентероколіті / А. С. Ткаченко, В. Г. Гопкалов // *Вісн. проблем біології і медицини*. – 2014. – Т. 1, вип. 1. – С. 194–199.
- Ткаченко, А. С. Апоптоз энтероцитов при хроническом каррагенан-индуцированном гастроэнтероколите: исследование методом флуоресцентных зондов / А. С. Ткаченко, Е. М. Корниенко, Е. А. Посохов // *Вісн. Харків. нац. ун-ту ім. В. Н. Каразіна. Сер. Біологія*. – 2016. – Вип. 26. – С. 179–186.
- Жуков, В. И. Уровень фактора некроза опухолей альфа и активность матричной металлопротеиназы-2 при хроническом каррагенан-индуцированном гастроэнтероколите / В. И. Жуков, А. С. Ткаченко // *Науч. вед. БелГУ. Сер. Медицина. Фармация*. – 2014. – № 18, вып. 27. – С. 150–153.
- Жуков, В. И. Система перекисного окисления липидов и активность апоптоза при экспериментальном хроническом гастроэнтероколите / В. И. Жуков, А. С. Ткаченко // *Науч. вед. БелГУ. Сер. Медицина. Фармация*. – 2013. – № 18, вып. 23. – С. 138–141.
- Martino, J. V. The role of carrageenan and carboxymethylcellulose in the development of intestinal inflammation / J. V. Martino, J. Van Limbergen, L. E. Cahill // *Front Pediatr.* – 2017 May. – Vol. 5. – P. 96.
- Pharmacology of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, L-745,337: a novel nonsteroidal anti-inflammatory agent with an ulcerogenic sparing effect in rat and nonhuman primate stomach / C. C. Chan [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1995 Sep. – Vol. 274, N 3. – P. 1531–1537.
- Inhibition of carrageenan-induced acute inflammation in mice by oral administration of anthocyanin mixture from wild mulberry and cyanidin-3-glucoside / N. M. Hassimotto [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 146716.
- Carrageenan-induced inflammation promotes ROS generation and neutrophil extracellular trap formation in a mouse model of peritonitis / C. R. Barth [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2016 Apr. – Vol. 46, N 4. – P. 964–970.
- Carrageenan-induced arthritis in the rat / P. Hansra [et al.] // *Inflammation*. – 2000 Apr. – Vol. 24, N 2. – P. 141–155.
- Chamberland, D. L. Photoacoustic tomography of carrageenan-induced arthritis in a rat model / D. L.

- Chamberland, X. Wang, B. J. Roessler // J. Biomed. Opt. – 2008 Jan-Feb. – Vol. 13, N 1. – P. 011005.
22. Development and validation of an animal model of prostate inflammation-induced chronic pelvic pain: evaluating from inflammation of the prostate to pain behavioral modifications / F. Zeng [et al.] // PLoS One. – 2014 May. – Vol. 9, N 5. – P. e96824.
23. Anti-inflammation effects of corn silk in a rat model of carrageenin-induced pleurisy / G. Q. Wang [et al.] // Inflammation. – 2012 Jun. – Vol. 35, N 3. – P. 822–827.
24. Gamache, D. A. Carrageenan-induced brain inflammation. Characterization of the model / D. A. Gamache, J. T. Povlishock, E. F. Ellis // J. Neurosurg. – 1986 Nov. – Vol. 65, N 5. – P. 679–685.
25. Antioxidant activity and cytoprotective effect of kappa-carrageenan oligosaccharides and their different derivatives / H. Yuan [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2006 Mar. – Vol. 16, N 5. – P. 1329–1334.
26. Structural characterization and antioxidant activities of κ -carrageenan oligosaccharides degraded by different methods / Y. Sun [et al.] // Food. Chem. – 2015 Jul. – Vol. 178. – P. 311–318.
27. Antioxidant activity potential of gamma irradiated carrageenan / L. V. Abad [et al.] // Appl. Radiat. Isot. – 2013 Sep. – Vol. 79. – P. 73–79.
28. Relleve, L. Characterization and antioxidant properties of alcoholic extracts from gamma irradiated κ -carrageenan / L. Relleve, L. Abad // Radiat. Phys. Chem. – 2015 Jul. – Vol. 112. – P. 40–48.
29. Weiner, M. L. Food additive carrageenan: Part II: a critical review of carrageenan in vivo safety studies / M. L. Weiner // Crit. Rev. Toxicol. – 2014 Mar. – Vol. 44, N 3. – P. 244–269.
30. González, M. E. Polysaccharides as antiviral agents: antiviral activity of carrageenan / M. E. González, B. Alarcón, L. Carrasco // Antimicrob. Agents Chemother. – 1987 Sep. – Vol. 31, N 9. – P. 1388–1393.
31. Prevention of human enterovirus 71 infection by kappa carrageenan / Y. H. Chiu [et al.] // Antiviral. Res. – 2012 Aug. – Vol. 95, N 2. – P. 128–134.
32. Iota-carrageenan is a potent inhibitor of influenza A virus infection / A. Leibbrandt [et al.] // PLoS One. – 2010 Dec. – Vol. 5, N 12. – P. e14320.
33. Differential inhibition of dengue virus infection in mammalian and mosquito cells by iota-carrageenan / L. B. Talarico [et al.] // J. Gen. Virol. – 2011 Jun. – Vol. 92, pt. 6. – P. 1332–1342.
34. Carrageenan is a potent inhibitor of papillomavirus infection / C. B. Buck [et al.] // PLoS Pathog. – 2006 Jul. – Vol. 2, N 7. – P. e69.
35. Bio-function summary of marine oligosaccharides / J. Ji [et al.] // Int. J. Biol. – 2011. – Vol. 3, N 1. – P. 74–86.
36. Iota-Carrageenan is a potent inhibitor of rhinovirus infection / A. Grassauer [et al.] // Virol. J. – 2008. – Vol. 5. – P. 107.
37. Pimaradienoic acid inhibits carrageenan-induced inflammatory leukocyte recruitment and edema in mice: inhibition of oxidative stress, nitric oxide and cytokine production / S. S. Mizokami [et al.] // PLoS One. – 2016 Feb. – Vol. 11, N 2. – P. e0149656.
38. Carrageenan activates monocytes via type-specific binding with interleukin-8: an implication for design of immuno-active biomaterials / W. I. Chan [et al.] // Biomater. Sci. – 2017 Feb. – Vol. 5, N 3. – P. 403–407.
39. Anticancer and cancer preventive properties of marine polysaccharides: some results and prospects / S. N. Fedorov [et al.] // Mar. Drugs. – 2013 Dec. – Vol. 11, N 12. – P. 4876–4901.
40. Preparation and in vivo antitumor activity of kappa-carrageenan oligosaccharides / X. Hu [et al.] // Pharm. Biol. – 2006. – Vol. 44. – P. 646–650.
41. Carrageenan delays cell cycle progression in human cancer cells in vitro demonstrated by FUCCI imaging / E. S. Prasedya [et al.] // BMC Complement Altern Med. – 2016 Aug. – Vol. 16. – P. 270.
42. Antitumor and adjuvant activity of λ -carrageenan by stimulating immune response in cancer immunotherapy / M. Luo [et al.] // Sci. Rep. – 2015 Jun. – Vol. 5. – P. 11062.
43. In vivo growth-inhibition of S180 tumor by mixture of 5-Fu and low molecular lambda-carrageenan from Chondrus ocellatus / G. Zhou [et al.] // Pharmacol. Res. – 2005 Feb. – Vol. 51, N 2. – P. 153–157.
44. Immunomodulation and antitumor activity of kappa-carrageenan oligosaccharides / H. Yuan [et al.] // Cancer. Lett. – 2006 Nov. – Vol. 243, N 2. – P. 228–234.

Поступила 23.10.2017 г.

Принята в печать 31.01.2018 г.

References

1. Manuhara GJ, Praseptianga D, Riyanto RA. Extraction and characterization of refined κ -carrageenan of red algae [Kappaphycus Alvarezii (Doty ex p.c. Silva, 1996)] originated from karimun jawa islands. Aquatic Procedia. 2016 Aug;7:106-11. doi: 10.1016/j.aqpro.2016.07.014
2. Necas J, Bartosikova L. Carrageenan: a review. Veterinarni Medicina. 2013;58(4):187-205.
3. Azevedo G, Hilliou L, Ronald GB, Villanueva D, William R, Nilsson AM, et al. Tailoring kappa/iota-hybrid carrageenan from Mastocarpus stellatus with desired gel quality through pre-extraction alkali treatment. Food Hydrocoll. 2013 May;31(1):94-102. doi: 10.1016/j.foodhyd.2012.10.010
4. Safety evaluation of certain food additives [Electronic resource]: WHO Food Additives Series: 70: Prepared by the Seventy-ninth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Geneva: World Health Organization; 2015. Mode of access: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/171781/3/9789240693982_eng.pdf. Date of access: 11.11.2017.
5. Tobacman JK. Review of harmful gastrointestinal effects of carrageenan in animal experiments. Environ Health Perspect. 2001 Oct;109(10):983-94.
6. Ivanenko TO, Korobchans'kiy VO, Gubina-Vakulik GI, Gorbach TV, Kolousova NG; zaiavnik i vlasnik patentu Kharkiv Nats Med Un-t. Way of modeling of a chronic gastroenterocolitis: pat 97322 Ukraina, MPK G 09 B 23/28. № a201014510; zaiavl 06.12.10; opubl 25.01.12, Biul № 2. (In Ukr.)
7. Gubina-Vakulik GA, Tkachenko AS, Orlova MA. Morphological condition of the small intestine with prolonged use of the food additive carrageenan. Visn Problem Biologii Meditsini. 2014;3(vip 2):252-7. (In Russ.)

8. Pricolo VE, Madhere SM, Finkelstein SD, Reichner JS. Effects of lambda-carrageenan induced experimental enterocolitis on splenocyte function and nitric oxide production. *J Surg Res.* 1996 Nov;66(1):6-11.
9. Gubina-Vakyulyk GI, Gorbach TV, Tkachenko AS, Tkachenko MO. Damage and regeneration of small intestinal enterocytes under the influence of carrageenan induces chronic enteritis. *Comp Clin Path.* 2015 Nov;24(6):1473-7. doi: 10.1007/s00580-015-2102-3
10. Watt J, Marcus R. Experimental ulcerative disease of the colon in animals. *Gut.* 1973 Jun;14(6):506-10.
11. Tkachenko AS. The level of VEGF and TNF- α in chronic carrageenan-induced gastroenterocolitis. *Visn Problem Biologii Meditsini.* 2013;2(vip 3):231-4. (In Russ.)
12. Tkachenko AS, Gopkalov VG. The state of prooxidant-antioxidant system in chronic experimental gastroenterocolitis. *Visn Problem Biologii Meditsini.* 2014;1(vip 1):194-9. (In Ukr.)
13. Tkachenko AS, Kornienko EM, Posokhov EA. Apoptosis of enterocytes during chronic carrageenan-induced gastroenterocolitis: study by fluorescent probes. *Visn Kharkiv Nats Un-tu im VN Karazina Ser Biologii.* 2016;(vip 26):179-86. (In Russ.)
14. Zhukov VI, Tkachenko AS. The level of tumor necrosis factor alpha and activity of matrix metalloproteinase-2 in chronic carrageenan-induced gastroenterocolitis. *Nauch Ved BelGU Ser Meditsina Farmatsiia.* 2014;(18 vyp 27):150-3. (In Russ.)
15. Zhukov VI, Tkachenko AS. The system of lipid peroxidation and activity of apoptosis in experimental chronic gastroenterocolitis. *Nauch Ved BelGU Ser Meditsina Farmatsiia.* 2013;(18 vyp 23):138-41. (In Russ.)
16. Martino JV, Van Limbergen J, Cahill LE. The role of carrageenan and carboxymethylcellulose in the development of intestinal inflammation. *Front Pediatr.* 2017 May;5:96. doi: 10.3389/fped.2017.00096.
17. Chan CC, Boyce S, Brideau C, Ford-Hutchinson AW, Gordon R, Guay D, et al. Pharmacology of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, L-745,337: a novel nonsteroidal anti-inflammatory agent with an ulcerogenic sparing effect in rat and nonhuman primate stomach. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995 Sep;274(3):1531-7.
18. Hassimotto NM, Moreira V, do Nascimento NG, Souto PC, Teixeira C, Lajolo FM. Inhibition of carrageenan-induced acute inflammation in mice by oral administration of anthocyanin mixture from wild mulberry and cyanidin-3-glucoside. *Biomed Res Int.* 2013;2013:146716. doi: 10.1155/2013/146716.
19. Barth CR, Funchal GA, Luft C, de Oliveira JR, Porto BN, Donadio MV, et al. Carrageenan-induced inflammation promotes ROS generation and neutrophil extracellular trap formation in a mouse model of peritonitis. *Eur J Immunol.* 2016 Apr;46(4):964-70. doi: 10.1002/eji.201545520.
20. Hansra P, Moran EL, Fornasier VL, Bogoch ER. Carrageenan-induced arthritis in the rat. *Inflammation.* 2000 Apr;24(2):141-55.
21. Chamberland DL, Wang X, Roessler BJ. Photoacoustic tomography of carrageenan-induced arthritis in a rat model. *J Biomed Opt.* 2008 Jan-Feb;13(1):011005. doi: 10.1117/1.2841028.
22. Zeng F, Chen H, Yang J, Wang L, Cui Y, Guan X1, et al. Development and validation of an animal model of prostate inflammation-induced chronic pelvic pain: evaluating from inflammation of the prostate to pain behavioral modifications. *PLoS One.* 2014 May;9(5):e96824. doi: 10.1371/journal.pone.0096824.
23. Wang GQ, Xu T, Bu XM, Liu BY. Anti-inflammation effects of corn silk in a rat model of carrageenin-induced pleurisy. *Inflammation.* 2012 Jun;35(3):822-7. doi: 10.1007/s10753-011-9382-9.
24. Gamache DA, Povlishock JT, Ellis EF. Carrageenan-induced brain inflammation. Characterization of the model. *J Neurosurg.* 1986 Nov;65(5):679-85.
25. Yuan H, Song J, Zhang W, Li X, Li N, Gao X. Antioxidant activity and cytoprotective effect of kappa-carrageenan oligosaccharides and their different derivatives. *Bioorg Med Chem Lett.* 2006 Mar;16(5):1329-34. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.11.057
26. Sun Y, Yang B, Wu Y, Liu Y, Gu X, Zhang H, et al. Structural characterization and antioxidant activities of κ -carrageenan oligosaccharides degraded by different methods. *Food Chem.* 2015 Jul;178:311-8. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.01.105.
27. Abad LV, Relleve LS, Racadio CD, Aranilla CT, De la Rosa AM. Antioxidant activity potential of gamma irradiated carrageenan. *Appl Radiat Isot.* 2013 Sep;79:73-9. doi: 10.1016/j.apradiso.2013.04.035.
28. Relleve L, Abad L. Characterization and antioxidant properties of alcoholic extracts from gamma irradiated κ -carrageenan. *Radiat Phys Chem.* 2015 Jul;112:40-8. doi: 10.1016/j.radphyschem.2015.02.028
29. Weiner ML. Food additive carrageenan: Part II: a critical review of carrageenan in vivo safety studies. *Crit Rev Toxicol.* 2014 Mar;44(3):244-69. doi: 10.3109/10408444.2013.861798.
30. González ME, Alarcón B, Carrasco L. Polysaccharides as antiviral agents: antiviral activity of carrageenan. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987 Sep;31(9):1388-93.
31. Chiu YH, Chan YL, Tsai LW, Li TL, Wu CJ. Prevention of human enterovirus 71 infection by kappa carrageenan. *Antiviral Res.* 2012 Aug;95(2):128-34. doi: 10.1016/j.antiviral.2012.05.009.
32. Leibbrandt A, Meier C, König-Schuster M, Weinmüller R, Kalthoff D, Pflugfelder B, et al. Iota-carrageenan is a potent inhibitor of influenza A virus infection. *PLoS One.* 2010 Dec;5(12):e14320. doi: 10.1371/journal.pone.0014320.
33. Talarico LB, Noseda MD, Ducatti DR, Duarte ME, Damonte EB. Differential inhibition of dengue virus infection in mammalian and mosquito cells by iota-carrageenan. *J Gen Virol.* 2011 Jun;92(Pt 6):1332-42. doi: 10.1099/vir.0.028522-0.
34. Buck CB, Thompson CD, Roberts JN, Müller M, Lowy DR, Schiller JT. Carrageenan is a potent inhibitor of papillomavirus infection. *PLoS Pathog.* 2006 Jul;2(7):e69. doi: 10.1371/journal.ppat.0020069.
35. Ji J, Wang L-C, Wu H, Luan H-M. Bio-function summary of marine oligosaccharides. *Int J Biol.* 2011;3(1):74-86. doi: 10.5539/ijb.v3n1p74
36. Grassauer A, Weinmüller R, Meier C, Pretsch A, Prieschl-Grassauer E, Unger H. Iota-Carrageenan is a potent inhibitor of rhinovirus infection. *Virol J.* 2008;5:107. doi: 10.1186/1743-422X-5-107.
37. Mizokami SS, Hohmann MS, Staurengo-Ferrari L, Carvalho TT, Zarpelon AC, Possebon MI, et al. Pimaradienoic acid inhibits carrageenan-induced inflammatory leukocyte recruitment and edema in mice: inhibition of oxidative

- stress, nitric oxide and cytokine production. PLoS One. 2016 Feb;11(2):e0149656. doi: 10.1371/journal.pone.0149656.
38. Chan WI, Zhang G, Li X, Leung CH, Ma DL, Dong L, et al. Carrageenan activates monocytes via type-specific binding with interleukin-8: an implication for design of immuno-active biomaterials. Biomater Sci. 2017 Feb;5(3):403-407. doi: 10.1039/c6bm00799f.
 39. Fedorov SN, Ermakova SP, Zvyagintseva TN, Stonik VA. Anticancer and cancer preventive properties of marine polysaccharides: some results and prospects. Mar Drugs. 2013 Dec;11(12):4876-901. doi: 10.3390/md11124876.
 40. Hu X, Jiang X, Aubree E, Boulenguer P, Critchley AT. Preparation and in vivo antitumor activity of kappa-carrageenan oligosaccharides. Pharm Biol. 2006;44:646-50. doi: 10.1080/13880200601006848.
 41. Prasedya ES, Miyake M, Kobayashi D, Hazama A. Carrageenan delays cell cycle progression in human cancer cells in vitro demonstrated by Fucci imaging. BMC Complement Altern Med. 2016 Aug;16:270. doi: 10.1186/s12906-016-1199-5.
 42. Luo M, Shao B, Nie W, Wei XW, Li YL, Wang BL, et al. Antitumor and adjuvant activity of λ -carrageenan by stimulating immune response in cancer immunotherapy. Sci Rep. 2015 Jun;5:11062. doi: 10.1038/srep11062.
 43. Zhou G, Xin H, Sheng W, Sun Y, Li Z, Xu Z. In vivo growth-inhibition of S180 tumor by mixture of 5-Fu and low molecular lambda-carrageenan from Chondrus ocellatus. Pharmacol Res. 2005 Feb;51(2):153-7.
 44. Yuan H, Song J, Li X, Li N, Dai J. Immunomodulation and antitumor activity of kappa-carrageenan oligosaccharides. Cancer Lett. 2006 Nov;243(2):228-34. doi: 10.1016/j.canlet.2005.11.032.

Submitted 23.10.2017

Accepted 31.01.2018

Сведения об авторах:

Ткаченко А.С. – к.м.н., ассистент кафедры биологической химии, Харьковский национальный медицинский университет;

Наконечная О.А. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой биологической химии, Харьковский национальный медицинский университет;

Горбач Т.В. – к.б.н., доцент кафедры биологической химии, Харьковский национальный медицинский университет;

Ткаченко М.А. – врач-интерн, Харьковская городская клиническая больница № 27.

Information about authors:

Tkachenko A.S. – Candidate of Medical Sciences, lecturer of the Chair of Biochemistry, Kharkov National Medical University;

Nakonechna O.A. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Biochemistry, Kharkov National Medical University;

Gorbach T.V. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Biochemistry, Kharkov National Medical University;

Tkachenko M.A. – intern, Kharkov Municipal Clinical Hospital No.27.

Адрес для корреспонденции: Украина, 61022, г. Харьков, пр. Науки, 4, Харьковский национальный медицинский университет, кафедра биологической химии. E-mail: antontkachenko555@gmail.com – Ткаченко Антон Сергеевич.

Correspondence address: Ukraine, 61022, Kharkov, 4 Nauky ave., Kharkov National Medical University, Chair of Biochemistry. E-mail: antontkachenko555@gmail.com – Anton S. Tkachenko.