

# МУТАГЕННЫЕ СВОЙСТВА СУБСТАНЦИИ ФУКОИДАНА

А.Х. Шараф<sup>1</sup>, Е.Д. Бондарева<sup>1</sup>, К.Л. Крышень<sup>1</sup>,  
О.Н. Пожарицкая<sup>1</sup>, Е.Д. Облучинская<sup>2</sup>, М.Н. Макарова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский институт фармации,  
Российская Федерация, 188663, Ленинградская обл., Всеволожский район,  
г.п. Кузьмолровский, ул. Заводская, д. 3, корп. 245;  
<sup>2</sup>Мурманский морской биологический институт Кольского научного центра РАН;  
Российская Федерация, 183010, Мурманск, ул. Владимирская, д. 17

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Шараф Александр Халедович** – токсиколог группы общей и специфических видов токсичности, ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации». Тел.: +7 (911) 031-10-61. E-mail: sharaf.ah@doclinika.ru

**Бондарева Евгения Дмитриевна** – руководитель группы биобезопасности, ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации». Тел.: +7 (999) 205-29-13. E-mail: bondareva.ed@doclinika.ru

**Крышень Кирилл Леонидович** – кандидат биологических наук, руководитель отдела токсикологии и микробиологии, ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации». Тел.: +7 (981) 897-49-40. E-mail: kryshen.kl@doclinika.ru

**Пожарицкая Ольга Николаевна** – кандидат фармацевтических наук, заместитель директора по новым технологиям, ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации». Тел.: +7 (911) 955-81-00. E-mail: pozharitskaja.on@doclinika.ru

**Облучинская Ольга Николаевна** – кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник, Мурманский морской биологический институт КНЦ РАН. Тел.: +7 (8152) 25-06-96. E-mail: obluchinskaya@mmbi.info

**Макарова Марина Николаевна** – доктор медицинских наук, заместитель директора по науке, ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации». Тел.: +7 (911) 270-27-51. E-mail: makarova.mn@doclinika.ru

**Введение.** Водорослевый полисахарид фукоидан – растительный аналог гепарина, не проявляет побочных эффектов и связанных с ними противопоказаний, свойственных гепарину. Получают фукоидан из слоевищ бурой водоросли фукуса пузырчатого (*Fucus vesiculosus* L.) прибрежной зоны Баренцева моря. Обязательной частью доклинических испытаний новых фармакологических средств является исследование мутагенности, которое предусматривает оценку их способности к индукции разных типов мутаций в зародышевых и соматических клетках животных, клетках микроорганизмов.

**Цель исследования** – изучение мутагенных свойств субстанции «Фукоидан».

**Материал и методы.** Объект исследования – фукоидан, выделенный из слоевищ водоросли фукуса пузырчатого. Мутагенные свойства изучены в тесте по учету микроядер в эритроцитах крови мышей и в тесте Эймса. Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения Statistica 10.0

**Результаты.** В тесте Эймса установлено, что тестируемый объект в концентрациях 1000–0,01 мг/мл не оказывал мутагенного действия на штаммы *Salmonella typhimurium* при тестировании с метаболической активацией и без нее. В тесте по учету микроядер отсутствовал мутагенный эффект субстанции «Фукоидан» в дозах 550 и 2000 мг/кг при внутрижелудочном введении.

**Заключение.** Установлено, что субстанция «Фукоидан», полученная из слоевищ бурой водоросли фукуса пузырчатого, не оказала генотоксического действия и может быть рекомендована в качестве безопасного сырья для создания лекарственных препаратов на ее основе.

**Ключевые слова:** фукус пузырчатый, *Fucus vesiculosus* L., фукоидан, субстанция, мутагенность, генотоксичность, микроядра, тест Эймса.

**Для цитирования:** Шараф А.Х., Бондарева Е.Д., Крышень К.Л., Пожарицкая О.Н., Облучинская Е.Д., Макарова М.Н. Мутагенные свойства субстанции фукоидана. Фармация. 2018; 67 (3): 46–51. DOI: 10.29296/25419218-2018-03-09.

## ВВЕДЕНИЕ

Природные соединения полисахаридной природы из-за низкой токсичности для организма, большой степени свободы дозирова-

ния, возможности использования экологически чистых и экономичных технологий производства, доступности природных источников привлекают внимание как источники новых высо-

коэффициентных, малотоксичных биологически активных препаратов. Одним из перспективных классов биологически активных полисахаридов являются полифукоиданы. Фукоиданы представляют собой класс обогащенных фукозой сульфатированных полисахаридов, содержащихся в бурых водорослях и у некоторых иглокожих. У фукоиданов выявлены антикоагулянтная, противоопухолевая, антивирусная (в том числе против ВИЧ-инфекции), гипополипидемическая, иммуномодулирующая активности [1–4].

Существующие лекарственные препараты, применяемые для лечения заболеваний, связанных с нарушением системы свертывания крови, недостаточно эффективны и безопасны. Для лечения тромбозов и тромбозов широко применяются прямые антикоагулянты (гепарин или низкомолекулярный гепарин – например, фраксипарин). Известно, что гепарин имеет противопоказания и побочные действия, в частности в ряде случаев наблюдаются аллергические реакции, остеопорозы и тромбоцитопения. Водорослевый полисахарид фукоидан – растительный аналог гепарина, сходный с ним по механизму фармакологического действия. Фукоидан не проявляет побочных эффектов и связанных с ними противопоказаний, свойственных гепарину, и в перспективе может быть достойной его альтернативой.

В настоящее время проводятся доклинические испытания нового оригинального лекарственного средства (ЛС) на основе фукоидана, выделенного из слоевищ бурой водоросли фукуса пузырчатого (*Fucus vesiculosus* L.) прибрежной зоны Баренцева моря. Фукус пузырчатый с побережья Баренцева моря характеризуется высоким содержанием фукоидана в течение всего года, наибольшим количеством альгиновой кислоты в летне-осенний период и является самым перспективным сырьем для получения полисахаридов среди фукоидов Баренцева моря [3].

Обязательная часть программы доклинических испытаний новых фармакологических средств – исследование мутагенности, которое предусматривает оценку их способности к индукции разных типов мутаций в зародышевых и соматических клетках животных, клетках микроорганизмов. Для этого используют комплекс методов, выполняемых на разных объектах, в том числе тест на индукцию генных мутаций (тест Эймса), предназначенный для быстрого тестирования и определения мутагенного эффекта соединений и тест на индукцию хромосомных повреж-

дений *in vivo* (учет микроядер в периферической крови млекопитающих) [5, 6].

Цель исследования – изучение мутагенных свойств субстанции «Фукоидан», полученной из слоевищ фукуса пузырчатого и обладающей антикоагулянтной активностью.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве тестируемого объекта использовали фукоидан, выделенный из слоевищ водоросли фукуса пузырчатого Баренцева моря. Тестирование выполняла научно-исследовательская группа лаборатории биохимии и технологии водорослей Мурманского морского биологического института Кольского научного центра РАН. Подлинность субстанции определяли методом ВЭЖХ, количественное содержание фукоидана – методом спектрофотометрии (фукоидана  $74,6 \pm 1,4\%$ , включая фукозу  $37,3 \pm 0,7\%$ ) [7].

Мутагенные свойства субстанции «Фукоидан» изучали в тесте по учету микроядер в эритроцитах крови мышей и в тесте Эймса (Ames MPF™ 98/100/1535/1537).

**Тест Эймса.** Для проведения исследования мутагенности в тесте Эймса использовали набор Ames MPF 98/100/1535/1537 (Xenometrix, Швейцария), в составе которого имелись все необходимые реагенты, включая соответствующие штаммы микроорганизмов и позитивные контроли. Эксперимент проводили в соответствии с инструкцией к набору. В качестве индикаторных микроорганизмов, согласно рекомендациям OECD №471, были использованы штаммы *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, имеющие мутации, ведущие к нарушению синтеза гистидина и неспособности бактерий к росту на среде, не содержащей гистидин [8]. Наличие мутаций позволяет регистрировать действия мутагенов, вызывающих мутации замены пар оснований (TA100, TA1535) или сдвиг рамки считывания (TA98, TA1537) [9, 10].

Исследование проводили в вариантах с метаболической активацией постмитохондриальной фракцией гомогената печени крыс S9 (входит в состав набора Ames MPF) и без метаболической активации [11, 12]. Достоверность различий определяли по критерию Стьюдента (t-test односторонний, непарный) при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Тест по учету микроядер в эритроцитах.** Метод по учету микроядер заключается в оценке количества микроядер в полихроматофильных (ПХЭ) и нормохроматофильных эритроцитах (НХЭ) пе-

риферической крови мышей после курсового введения тестируемых объектов [5, 6].

Субстанцию «Фукоидан» вводили внутрижелудочно в дозах 550 мг/кг (эффективная доза) и 2000 мг/кг самцам аутбредных мышей (в каждой группе по 10 животных) 1 раз в день на протяжении 14 дней, что соответствует планируемому курсу клинического применения. Растворителем субстанции служил физиологический раствор. В качестве позитивного контроля использовали циклофосамида моногидрат (Sigma Aldrich) при однократном внутрибрюшинном введении в дозе 50 мг/кг. Через 24 ч после последнего введения исследуемых объектов проводили забор периферической крови и эвтаназию животных в CO<sub>2</sub>-камере (в соответствии с Европейской директивой 2010/63). Данный вид эвтаназии сводит к минимуму возможную боль, страдания и дистресс животных [13]. Данное исследование было рассмотрено и одобрено на биоэтической комиссии Санкт-Петербургского института фармации (№ БЭК 5.65/16 от 23 декабря 2016 г.).

Для оценки микроядер подготавливали мазки крови и окрашивали ДНК-специфическим красителем акридиновым оранжевым по методу Hayashi et al [14]. Подсчитывали ПХЭ, НХЭ с микроядром и соотношение ПХЭ/НХЭ визуально с использованием флуоресцентного микроскопа (Axio Scope A1, Carl Zeiss).

Для полученных данных были подсчитаны среднее значение и стандартная ошибка среднего. Для статистической обработки данных использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим межгрупповым сравнением (post hoc) с учетом результатов теста Тьюки (post hoc Tukey). Различия были определены при 0,05 уровне значимости. Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного теста Эймса на штаммах *S. typhimurium* тестируемая субстанция «Фукоидан» не индуцировала мутации по типу сдвига рамки считывания (штаммы TA98 и TA1537) и замены пар оснований (штаммы TA100, TA1535) в диапазоне тестируемых концентраций (0,01–1000 мкг/мл). Количество позитивных лунок в данных концентрациях не превышало уровень базовой линии более чем в 2 раза, что свидетельствует об отсутствии мутагенного эффекта. Добавление в тестируемую систему метаболической фракции печени не повлияло на уровень мутагенной активности тестируемой субстанции «Фукоидан». Результаты тестирования в вариантах без активации системы микросомальной фракции S9 и с активацией системы представлены в табл. 1, 2.

Таблица 1

### КОЛИЧЕСТВО РЕВЕРТАНТНЫХ КОЛОНИЙ ПРИ ТЕСТИРОВАНИИ СУБСТАНЦИИ «ФУКОИДАН» БЕЗ АКТИВАЦИИ S9 (M±SD), n=48

Тестируемый препарат	Доза, мкг/мл	Штаммы			
		TA98	TA100	TA1535	TA1537
Субстанция «Фукоидан»	1000	1,00±1,00	3,33±2,08	3,00±2,65	2,67±1,53
	100	4,33±2,08	3,67±3,06	4,33±2,52	2,00±2,65
	10	3,00±2,00	1,33±1,15	1,33±0,58	2,00±1,00
	1	2,67±0,58	4,00±3,61	1,33±0,58	4,00± 1,00
	0,1	2,33±1,15	3,00±1,73	1,00±1,00	1,67±1,15
	0,01	3,00±2,00	3,67±3,79	1,33±1,53	1,33±0,58
Негативный контроль	0	5,67±3,51	3,67±2,08	1,67±1,53	2,67±2,52
Базовая линия негативного контроля	–	9,18	5,75	3,19	5,18
2-Нитрофлуорен	2,0	48,00±0,00	–	–	–
N-Оксид-4-нитрохиолин	0,1	–	48,00±0,00	–	–
N <sub>4</sub> -Аминоцитидин	100	–	–	48,00±0,00	–
9-Аминоакридин	15	–	–	–	47,00±1,00

Таблица 2

**КОЛИЧЕСТВО РЕВЕРТАННЫХ КОЛОНИЙ ПРИ ТЕСТИРОВАНИИ СУБСТАНЦИИ «ФУКОИДАН» В ПРИСУТСТВИИ S9 (M±SD), n=48**

Тестируемый препарат	Доза, мкг/мл	Штаммы			
		ТА98	ТА100	ТА1535	ТА1537
Субстанция «Фукоидан»	1000	2,00±1,00	8,67±2,89	1,67±1,15	1,33±1,15
	100	3,00±1,00	7,67±0,58	1,67±0,58	1,33±1,53
	10	1,33±0,58	10,33±5,03	1,33±1,53	3,00±2,65
	1	1,67±0,58	6,00±4,00	2,33±0,58	2,00±2,65
	0,1	0,67±1,15	8,33±2,31	2,00±1,73	2,67±1,53
	0,01	1,67±1,15	5,67±1,53	2,33±3,21	2,00±2,65
Негативный контроль	0	2,33±0,58	6,67±4,93	1,33±0,58	2,00±1,00
Базовая линия негативного контроля	–	2,91	11,60	1,91	3,00
2-Аминоантрацен	5,0	48,00±0,00	48,00±0,00	47,67±0,58	46,00±1,00

Результаты теста по учету микроядер в эритроцитах периферической крови мышей представлены в табл. 3. В группах негативного контроля показатели НХЭ и ПХЭ крови с микроядрами находились в пределах нормальных значений (1–2%) [5, 10]. Межгрупповой анализ данных с использованием критерия Тьюки выявил статистически значимое увеличение показателей ПХЭ с микроядром, НХЭ с микроядром, а также соотношения ПХЭ/НХЭ % в группе животных, получивших однократно внутрибрюшинно циклофосфамид в дозе 50 мг/кг, относительно групп негативного контроля. Статистически значимых отличий в показателях между группами мышей, получившими тестируемый объект, и группой негативного контроля выявлено не было. Полученные значения показателей в группах мышей, получивших тестируемый объект, не превышали нормальные [5]. Субстанция «Фукоидан» не оказывала влияния на количество НХЭ (зрелые формы) с микроядром и ПХЭ (не-

зрелые эритроциты) с микроядром, а также на их соотношение при внутрижелудочном введении мышам в дозах 550 и 2000 мг/кг.

По результатам многих доклинических испытаний фукоидан считают безопасным для применения как в качестве биологически активной добавки, так и для разработки ЛС. Результаты ранее проведенных исследований по изучению мутагенных свойств фукоиданов, полученных из разных источников [1–4, 15–18], аналогичны результатам настоящего исследования. Так, согласно исследованию Chung et al. 2010, фукоидан из ундарии перистой не увеличивал количество ревертантных колоний в тесте Эймса на штаммах *S. typhimurium* ТА98 и ТА100 во всех протестированных концентрациях (0–500 мкг/чашку Петри), а также не оказывал влияния на количество НХЭ с микроядром и ПХЭ с микроядром и их соотношение при внутрижелудочном введении мышам линии ICR в дозах 250–2000 мг/кг [15].

Таблица 3

**РЕЗУЛЬТАТЫ УЧЕТА МИКРОЯДЕР В ЭРИТРОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ МЫШЕЙ ПОСЛЕ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ ТЕСТИРУЕМЫХ ОБЪЕКТОВ, M±m, n=10**

Препарат	Доза	ПХЭ/НХЭ, %	НХЭ с микроядром, ‰	ПХЭ с микроядром, %
Физиологический раствор (негативный контроль)	–	1,3±0,03	1,3±0,09	2,1±0,22
Субстанция «Фукоидан»	550 мг/кг	1,2±0,06	1,4±0,12	1,9±0,16
	2000 мг/кг	1,1±0,05	1,5±0,11	1,8±0,14
Позитивный контроль, циклофосфамид	50 мг/кг	9,2±0,44*	11,1±0,75*	13,5±0,65*

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с группами животных негативного контроля, ANOVA, критерий Тьюки, p<0,05.

В исследовании Hwang P.A. et al [16] не было выявлено мутагенных эффектов низкомолекулярного фукоидана, выделенного из ламинарии японской, в тесте Эймса на штаммах *S. typhimurium* TA97a, TA98, TA100, TA1535 и TA102 в концентрациях до 5000 мкг/мл в присутствии и отсутствии метаболической активации S9. Показано отсутствие генотоксических свойств в тесте по учету хромосомных aberrаций на клетках CHO-K1 в концентрациях до 5000 мкг/мл в присутствии и отсутствии метаболической активации, а также в тесте по учету микроядер эритроцитов мышей линии ICR при внутрижелудочном введении в дозах 500–2000 мг/кг [17].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования, субстанция «Фукоидан», полученная из слоевищ водоросли фукуса пузырчатого (*Fucus vesiculosus* L.) Баренцева моря, не оказывала генотоксического действия в тесте Эймса на бактериальных штаммах *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 и в тесте по учету микроядер в эритроцитах крови мышей. Полученные данные позволяют рекомендовать субстанцию «Фукоидан» в качестве безопасного сырья для создания лекарственных препаратов на ее основе.

Научно-исследовательская работа выполнялась в рамках государственного контракта №14. N08.11.1036 «Доклинические исследования антикоагулянтного лекарственного средства на основе фукоидана».

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cumashi A., Ushakova N.A., Preobrazhenskaya M.E. et al. A comparative study of the anti-inflammatory, anticoagulant, antiangiogenic, and antiadhesive activities of nine different fucoidans from brown seaweeds. *Glycobiology*. 2007;17(5): 541–52. DOI: 10.1093/glycob/cwm014.
- Ушакова Н.А., Морозевич Г.Е., Устюжанина Н.Е. и др. Антикоагулянтная активность фукоиданов из бурых водорослей. *Биомедицинская химия*, 2008; 54. (5): 597–606. [Ushakova N.A., Morozovich G.E., Ustyuzhanina N.E. et al. Anticoagulant activity of fucoidans from brown algae. *Biomeditsinskaya Khimiya*, 2008; 54 (5): 597–606 (in Russian)]. DOI: 10.1134/s1990750809010119.
- Облучинская Е.Д. Влияние факторов внешней среды на содержание полисахаридов фукуса пузырчатого *Fucus vesiculus* L. *Химия растительного сырья*, 2011; 3: 47–51.

- [Obluchinskaya E.D. Influence of environmental factors on the content of polysaccharides of *Fucus vesiculosus* L. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2011; 3: 47–51 (in Russian)].
- Synytsya A., Kim W.J., Kim S.M., et al. Structure and anti-tumour activity of fucoidan isolated from sporophyll of Korean brown seaweed *Undaria pinnatifida*. *Carbohydr Polym.*, 2010; 81 (1): 41–8. DOI: 10.1016/j.carbpol.2010.01.052.
- Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К, 2012. [Mironov A.N. A guide to preclinical drug research. P.1. Moscow: Grif and K; 2012 (in Russian)].
- International Conference on Harmonisation; guidance on S2(R1) Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals intended for Human Use; availability. Notice. *Fed Regist.*, 2012; 77 (110): 33748–9.
- Косман В.М., Облучинская Е.Д., Пожарицкая О.Н., Макарова М.Н., Шиков А.Н. Сквозная стандартизация субстанции фукоидана и препаратов на ее основе. *Фармация*, 2017; 66 (6): 20–4. [Kosman V., Obluchinskaya E., Pozharitskaya O., Makarova M., Shikov A.N. Through standardization of the substance fucoidan and its based preparations. *Farmatsiya*, 2017; 66 (6): 20–4 (in Russian)].
- Ацапкина А.А., Крышень К.Л., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Применение бактериальных тест-систем для оценки потенциального мутагенного эффекта новых фармацевтических соединений. *Международный вестник ветеринарии*, 2014; 2: 109–13. [Atsapkina A.A., Kryshen K.L., Makarova M.N., Makarov V.G. Application of bacterial test systems to assess the potential mutagenic effect of new pharmaceutical compounds. *Mezhdunarodny vestnik veterinarii*. 2014; 2: 109–13 (in Russian)].
- Barnes W., Tuley E., Eisenstadt E. Base-sequence analysis of His+ revertants of the hisG46 missense mutation in *Salmonella typhimurium*. *Environ Mutagen.*, 1982; 4 (3): 297.
- Ames B.N., Lee F.D., Durston W.E. An improved bacterial test system for the detection and classification of mutagens and carcinogens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1973; 70: 782–6.
- Белицкий Г.А., Худoley В.В. Краткосрочные тесты в системе выявления канцерогенных для человека химических соединений. *Вопросы онкологии*, 1998; 32 (4): 1–3. [Belitsky G.A., Khudoley V.V. Short-term tests in a system for the detection of human carcinogenic chemicals. *Voprosy onkologii*. 1998; 32 (4): 1–3 (in Russian)].
- Абилев С.К. Основные классы химических соединений, мутагенное действие которых связано с активностью их метаболитов. *Итоги науки и техники. Серия: Общая генетика*. М.: ВИНТИ, 1988; Вып. 9. [Abilev S.K. The main classes of chemical compounds whose mutagenic action is related to the activity of their metabolites. The results of science and technology. A series of general genetics. Moscow: VINITI; 1988; 9 (in Russian)].
- Рыбакова А. В., Макарова М. Н. Методы эвтаназии лабораторных животных в соответствии с Европейской директивой 2010/63. *Международный вестник ветеринарии*, 2015; 2: 96–107. [Rybakova A., Makarova M. Methods of euthanasia of laboratory animals, in accordance with European Directive 2010/63. *Mezhdunarodny vestnik veterinarii.*, 2015; 2: 96–107 (in Russian)].
- Li B., Lu F., Wei X., Zhao R. Fucoidan: structure and bioactivity. *Molecules*, 2008;13 (8):1671–95. DOI: 10.3390/molecules13081671.

15. Chung H.J., Jeun J., Houg S.J. et al. Toxicological evaluation of fucoidan from *Undaria pinnatifida* in vitro and in vivo. *Phytotherapy research.*, 2010; 24 (7): 1078–83. DOI: 10.1002/ptr.3138.

16. Kim K.J., Lee O.H., Lee B.Y. Genotoxicity studies on fucoidan from Sporophyll of *Undaria pinnatifida*. *Food and chemical toxicology*, 2010; 48 (4): 1101–4. DOI: 10.1016/j.fct.2010.01.032.

17. Hwang P.A., Yan M.D., Lin H.T. et al. Toxicological evaluation of low molecular weight fucoidan in vitro and in vivo. *Mar. Drugs*, 2016;14 (7):121. DOI: 10.3390/md14070121.

18. Li N., Zhanq Q., Song J. Toxicological evaluation of fucoidan extracted from *Laminaria japonica* in Wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*, 2005; 43 (3): 421–6. DOI: 10.1016/j.fct.2004.12.001.

Поступила 06 февраля 2018 г.

## MUTAGENIC PROPERTIES OF THE SUBSTANCE FUCOIDAN

A.Kh. Sharaf<sup>1</sup>; E.D. Bondareva<sup>1</sup>, K.L. Kryshen<sup>1</sup>; O.N. Pozharitskaya<sup>1</sup>; E.D. Obluchinskaya<sup>1</sup>; M.N. Makarova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg Institute of Pharmacy; 3, Zavodskaya St., Build. 245, Kuzmolovsky Urban-Type Settlement, Vsevolozhsky District, Leningrad Region 188663, Russian Federation;

<sup>2</sup>Murmansk Marine Biological Institute, Kola Research Center, Russian Academy of Sciences; 17, Vladimirskaia St., Murmansk 183010, Russian Federation

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Sharaf A.** – toxicologist of the group of general and specific types of toxicity, CJSC «St. Petersburg Institute of Pharmacy». Tel.: +7 (911) 031-10-61. E-mail address: sharaf.ah@doclinika.ru

**Bondareva E.** – head of the Biosafety Group, CJSC «St. Petersburg Institute of Pharmacy». Tel.: +7 (999) 205-29-13. E-mail address: bondareva.ed@doclinika.ru

**Kryshen K.** – Candidate of Biological Sciences, Head of the Department of Toxicology and Microbiology, CJSC «St. Petersburg Institute of Pharmacy». Tel.: +7 (981) 897-49-40. E-mail address: kryshen.kl@doclinika.ru

**Pozharitskaja O.** – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Deputy Director for New Technologies, CJSC «St. Petersburg Institute of Pharmacy». Tel. number: +7 (911) 955-81-00. E-mail address: pozharitskaja.on@doclinika.ru

**Obluchinskaja O.** – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Leading Researcher, Murmansk Marine Biological Institute, KSC RAS. Tel.: +7 (8152) 25-06-96. E-mail address: obluchinskaya@mmbi.info

**Makarova M.** – Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Science, CJSC «St. Petersburg Institute of Pharmacy». Tel.: +7 (911) 270-27-51. E-mail address: makarova.mn@doclinika.ru

### SUMMARY

**Introduction.** The algal polysaccharide fucoidan is a plant heparin analogue; it does not cause side effects or show related contraindications inherent in heparin. Fucoidan is obtained from the thalli of the brown alga bladderwrack (*Fucus vesiculosus* L.) in the coastal zone of the Barents Sea. The obligatory part of preclinical trials of new pharmacological agents is mutagenicity testing that provides an assessment of their ability to induce different types of mutations in the embryonic and somatic cells of animals, in the cells of microorganisms.

**Objective:** to investigate the mutagenic properties of the substance fucoidan.

**Material and methods.** Fucoidan isolated from the thalli of the alga bladderwrack was investigated. Its mutagenic properties were studied using the mouse micronucleus test and the Ames test. Statistical analysis was performed using Statistica 10.0 software.

**Results.** The Ames test established that the tested object at concentrations of 1000–0.01 µg/ml had no mutagenic effect on *Salmonella typhimurium* strains during testing with and without metabolic activation. The micronucleus test showed no mutagenic effect of substance fucoidan at doses of 550 and 2000 mg/kg after intragastric administration.

**Conclusion.** It has been established that the substance fucoidan obtained from the thalli of the brown alga bladderwrack has no genotoxic effect and can be recommended as a safe raw material to design a substance-based drug.

**Key words:** bladderwrack, *Fucus vesiculosus* L., fucoidan, substance, mutagenicity, genotoxicity, micronuclei, Ames test.

**For citation:** Sharaf A.Kh.; Bondareva E.D., Kryshen K.L.; Pozharitskaya O.N., Obluchinskaya E.D., Makarova M.N. mutagenic properties of the substance fucoidan. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 67 (3): 46–51. DOI: 10/29296/25419218-2018-03-09.