

УДК 618.146-006.6-085.37

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-4-69-75



# Метаболически ориентированное действие фукоидана из бурой водоросли *Sargassum feldmannii* на формирование колоний клеток рака молочной железы человека MDA-MB-231

О.С. Маляренко, А.О. Зуева, Р.В. Усольцева, А.С. Сильченко, С.П. Ермакова

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток, Россия

**Цель:** изучить влияние фукоидана из бурой водоросли *S. feldmannii* (SfF2) на метаболизм клеток рака молочной железы человека MDA-MB-231. **Материалы и методы:** определен биоэнергетический потенциал клеток MDA-MB-231 под воздействием различных факторов (инсулина, эпидермального фактора роста, форболового эфира и рентгеновского излучения), стимулирующих прогрессирование опухолей. С использованием метода мягких агаров определено метаболически ориентированное действие фукоидана SfF2 (200 мкг/мл) на процесс формирования колоний клеток рака молочной железы человека MDA-MB-231 при нормальных условиях и под воздействием различных канцерогенных факторов. **Результаты:** установлено, что SfF2 снижал количество колоний MDA-MB-231 клеток, индуцированных инсулином, эпидермальным фактором роста (EGF) и 12-О-тетрадеcanoил-форбол-13-ацетатом (TPA), более чем на 50% по сравнению с контрольными клетками. **Заключение:** использование фукоидана в качестве дополнения к базовой терапии представляется перспективной стратегией для повышения эффективности противоопухолевой терапии.

**Ключевые слова:** сульфатированные полисахариды, бурые водоросли, метаболизм, опухолевые клетки

Поступила в редакцию: 13.06.2023. Получена после доработки: 16.06.2023, 20.06.2023, 17.10.2023, 18.04.2024.

Принята к публикации: 29.04.2024

**Для цитирования:** Маляренко О.С., Зуева А.О., Усольцева Р.В., Сильченко А.С., Ермакова С.П. Метаболически ориентированное действие фукоидана из бурой водоросли *Sargassum feldmannii* на формирование колоний клеток рака молочной железы человека MDA-MB-231. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;4:69-75. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-69-75

**Для корреспонденции:** Ермакова Светлана Павловна – д-р хим. наук, доцент, зав. лабораторией химии ферментов Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН (690022, Владивосток, просп. 100 лет Владивостоку, 159); ORCID: 0000-0002-5905-2046; тел.: (423) 231-07-05; e-mail: swetlana\_e@mail.ru

## Metabolically oriented effect of fucoidan from brown algae *Sargassum feldmannii* on the formation of MDA-MB-231 breast cancer cell colonies

O.S. Malyarenko, A.O. Zueva, R.V. Usoltseva, A.S. Silchenko, S.P. Ermakova

G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry of Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

**Objective.** To study the effect of fucoidan from brown algae *S. feldmannii* (SfF2) on the metabolism of MDA-MB-231 breast cancer cells. **Materials and methods.** The bioenergetic potential of MDA-MB-231 cells was assessed under the influence of various factors (insulin, epidermal growth factor, phorbol ester, and X-rays) stimulating tumor progression. The metabolically oriented effect of fucoidan SfF2 (200 µg/ml) on the colony formation process of MDA-MB-231 human breast cancer cells was determined using the soft agar method under normal conditions and under the influence of various carcinogenic factors. **Results.** Fucoidan from brown algae *S. feldmannii* was found to reduce the number of colonies of MDA-MB-231 cells induced by insulin, epidermal growth factor (EGF), and 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate (TPA) by more than 50% compared to control cells. **Conclusion.** The use of fucoidan as an adjunct to standard therapy appears to be a promising strategy for enhancing the efficacy of anticancer treatment.

**Keywords:** sulfated polysaccharides, brown algae, metabolism, tumor cells

Received 13 June 2023; Revised 16, 20 June, 17 October 2023, 18 April 2024; Accepted 29 April 2024

**For citation:** Malyarenko O.S., Zueva A.O., Usoltseva R.V., Silchenko A.S., Ermakova S.P. Metabolically-oriented effect of fucoidan from *Sargassum feldmannii* brown algae on the mda-mb-231 human breast cancer cells. *Pacific Medical Journal*. 2024;4:69-75. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-69-75

**Corresponding author:** Svetlana P. Ermakova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Enzyme Chemistry, G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry of FEB RAS (159, Prospect 100-lyet Vladivostoku, Vladivostok, 690022, Russia); ORCID: 0000-0002-5905-2046; phone: (423) 231-07-05; e-mail: swetlana\_e@mail.ru

Процесс жизнедеятельности клетки – это сложный комплекс изменений во множестве биохимических реакций. После обнаружения в начале XX века Варбургом факта, что опухолевые клетки используют гликолиз для получения энергии, была надежда, что рак – нарушение гликолитического клеточного метаболизма [1]. Позднее, после открытия структуры и функций молекулярных носителей генетической информации (ДНК и РНК), было показано, что первопричиной рака являются мутации и перестройки генома. Были описаны сигнальные пути, определяющие клеточный рост, злокачественные трансформации и т. д.

Митоген-активируемый протеинкиназный (МАРК) каскад является одним из наиболее важных сигнальных механизмов, который активируется промоторами опухоли и участвует в клеточной пролиферации, дифференцировке и апоптозе [2]. Каскад МАРК включает внеклеточные сигнально-регулируемые протеинкиназы (ERK), c-Jun N-концевые киназы/стресс-активируемые протеинкиназы (JNKs/SAPKs) и p38 киназы. Известно, что индуцирующие рост опухолевые промоторы, такие как 12-О-тетрадеcanoил-форбол-13-ацетат (ТРА), эпидермальный фактор роста (EGF) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF), могут эффективно индуцировать фосфорилирование ERKs киназ. С другой стороны, связанные со стрессом опухолевые промоторы, например ионизирующее и УФ-излучение, значительно активируют JNKs/SAPKs и p38 киназы. Однако позже было показано, что большинство ключевых процессов, протекающих в опухоли, оказывают влияние на метаболизм клеток и, в свою очередь, эти процессы находятся под влиянием метаболизма. Поэтому нарушение регуляции энергетической клетки (*deregulating cellular energetics*) было определено как один из ключевых признаков (*hallmarks*) рака [3]. При использовании вместе ингибиторов/активаторов сигнальных молекул и модуляторов клеточного метаболизма появляются новые возможности для предупреждения возникновения и лечения онкологических заболеваний. На сегодня используются две терапевтические стратегии, направленные на эффект Варбурга в раковых клетках. Одна из них предполагает прямое ингибирование гликолиза посредством влияния на активность гликолитических ферментов, а вторая – не прямое ингибирование гликолиза через влияние на сигнальные пути, регулирующие этот процесс [4]. Известно, что полисахариды бурых водорослей участвуют в процессах модуляции функциональных онкобелков и белков-супрессоров, регуляции путей клеточной сигнальной трансдукции (МАРК, PI3K/AKT/mTOR), контроле неопластической трансформации клеток, индукции апоптоза и др. [5, 6, 7, 8]. Низкая токсичность для организма, оригинальность структур и разнообразная биологическая активность полисахаридов бурых водорослей открывают широкие возможности для исследования метаболически ориентированного действия с целью подавления процессов

канцерогенеза. Исследование таких природных соединений, как фукоиданы бурых водорослей, в качестве модуляторов метаболизма представляется перспективной стратегией для повышения эффективности противоопухолевой терапии.

#### Материалы и методы

**Реагенты и материалы:** DEAE – MacroPrep (Sigma); органические растворители, неорганические кислоты и соли – коммерческие препараты фирмы «Диаэм» (Россия); в работе использовали клетки меланомы SK-MEL-28 (ATCC #HTB-72), карциномы двенадцатиперстной кишки HuTu80 (ATCC #HTB-40) и рака молочной железы человека MDA-MB-231 (ATCC #HTB-26). Наборы «Glucose Uptake Colorimetric Assay Kit» (Sigma Aldrich); «Lactat-Glo™ Assay» и «Glutamate-Glo™ Assay» (Promega).

**Культивирование клеток:** клетки SK-MEL-28, HuTu80 и MDA-MB-231 культивировали в соответствии с протоколом по культивированию этих клеток с добавлением пенициллина (100 Ед/л) и стрептомицина (100 мкг/л) в инкубаторе MCO-18AIC, SANYO (Япония) при температуре 37 °С, содержание CO<sub>2</sub> – 5%.

Фукоидан Sff2 был выделен из бурой водоросли *Sargassum feldmannii*, как описано ранее [9], Sff2 является сульфатированным (25,3%) галактофуканом (Fuc/Gal = 72/28 mol%). Sff2 построен из 1,3-связанных остатков α-L-Fucp и β-D-Galp с остатками фукозы по положениям C4 и C6 остатков галактозы и C2 остатков фукозы.

**Облучение клеток.** MDA-MB-231 клетки ( $5 \times 10^5$ ) рассеивали на чашки Петри (60 мм) и культивировали в 5 мл соответствующей питательной среды при температуре 37 °С, 5% CO<sub>2</sub> в течение 24 ч. Затем клеточные культуры облучали рентгеновским излучением (X-ray) в дозе 1 Гр при комнатной температуре с использованием разовых доз, рентгеновской системой XPERT 80 (Milford, США) и помещали в CO<sub>2</sub>-инкубатор на 3 часа. После клетки использовали для определения действия фукоидана на захват глюкозы; формирование и рост колоний раковых клеток.

**Метод мягких агаров.** Клетки MDA-MB-231 ( $8 \times 10^3$  клеток) обрабатывали 2ДГ (1 мМ), EGF (10 нг/мл), ТРА (10 нг/мл), X-Ray (1Гр) и фукоиданом Sff2 (200 мкг/мл) индивидуально или в сочетании (в соответствии с условиями эксперимента). Затем клетки помещали в ВМЕ агар (0,3%), содержащий 10% FBS, 2 мМ глутамин и 25 мкг/мл гентамицина. Клетки культивировали при 37 °С (5% CO<sub>2</sub>) в течение 14 дней. Колонии клеток оценивали с использованием обратного микроскопа Motic AE 20 (Китай) и программы Motic Image Plus.

**Статистическая обработка** данных проведена с использованием *t*-критерия Стьюдента в условиях заданной доверительной вероятности, равной 95% (программа SigmaPlot 2000, вер. 6, SPSS Inc., США).

## Результаты исследования

На первом этапе данного исследования был идентифицирован предпочтительный метаболический путь, используемый клетками меланомы SK-MEL-28, рака молочной железы MDA-MB-231 и карциномы двенадцатиперстной кишки человека HuTu80. Определены оптимальные концентрации (SK-MEL-28 –  $2,0 \times 10^4$ /мл; MDA-MB-231 –  $3,0 \times 10^4$ /мл и HuTu80 –  $5,0 \times 10^4$ /мл) и время культивирования исследуемых клеток – 48 часов. Установлено, что клетки SK-MEL-28 способны поглощать 172 пмоль 2ДГ, клетки MDA-MB-231 – 96 пмоль, а клетки HuTu80 поглощают всего 17 пмоль 2ДГ (табл. 1) при одинаковых экспериментальных условиях. Вероятно, для клеток HuTu80 доля энергии, получаемой от аэробного гликолиза, невелика, и предпочтительным метаболическим путём получения энергии является митохондриальное окислительное фосфорилирование. Установлено, что клеткам меланомы SK-MEL-28 и рака молочной железы MDA-MB-231 свойственен повышенный захват глюкозы и высокая скорость аэробного гликолиза, что характерно для клеток с гликолитическим биоэнергетическим фенотипом.

Затем было определено содержание лактата (в образцах клеточных лизатов и образцах питательной среды клеток), конечного продукта гликолиза и глутамата (в образцах клеточных лизатов), накапливающегося в клетках при образовании энергии путем окислительного фосфорилирования.

Показано, что содержание лактата в среде культивирования клеток меланомы SK-MEL-28 достигало  $14 \times 10^6$  пмоль через 24 ч и  $22 \times 10^6$  пмоль через 48 ч, в то же время содержание глутамата в образцах клеточных лизатов данного типа клеток составляло  $3,6 \times 10^6$  пмоль через 24 ч и  $4,0 \times 10^6$  пмоль через 48 ч (рис. 1А). Содержание лактата в питательной среде клеток HuTu80 составляло  $2,7 \times 10^6$  пмоль через 24 ч и  $3,0 \times 10^6$  пмоль через 48 ч. Содержание глутамата в образцах клеточных лизатов HuTu80 составляло  $8,5 \times 10^6$  пмоль через 24 ч и  $13,6 \times 10^6$  пмоль через 48 ч (рис. 1Б). Содержание лактата в питательной среде клеток MDA-MB-231 составляло  $3,1 \times 10^6$  и  $4,9 \times 10^6$  пмоль через 24 и 48 ч соответственно. Содержание глутамата в образцах клеточных лизатов MDA-MB-231 составляло  $2,4 \times 10^6$  пмоль через 24 ч и  $3,5 \times 10^6$  пмоль через 48 ч (рис. 1В).

Эти результаты согласуются с данными, полученными в ходе определения количества поглощенной глюкозы: для клеток меланомы SK-MEL-28 и клеток рака молочной железы MDA-MB-231 предпочтительным является метаболический путь гликолиза, а для клеток рака двенадцатиперстной кишки HuTu80 – путь окислительного фосфорилирования (табл. 1).

Известно, что клетки трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ), к которым относятся клетки MDA-MB-231, обладают способностью перепрограммировать свой метаболизм при использовании некоторых ингибиторов метаболизма [10].

С целью определения биоэнергетического потенциала клеток под воздействием различных факторов, стимулирующих прогрессирование опухолей в клетках MDA-MB-231, представляло интерес исследовать действие инсулина, эпидермального фактора роста (EGF), форболового эфира (ТРА) и рентгеновского излучения (X-ray). Показано, что инсулин в значительной степени ускоряет процесс захвата 2-дезоксиглюкозы (2ДГ) MDA-MB-231 клетками на 19% соответственно по сравнению с базовым потреблением 2ДГ без инсулина. EGF не стимулировал MDA-MB-231 клетки на захват 2ДГ, что, вероятно, связано с отсутствием экспрессии ER, PR, HER2-рецепторов в данном типе клеток (трижды негативный) и соответственно с отсутствием пролиферативного ответа клеток на EGF. Обработка клеток форболовым эфиром тоже не приводила к увеличению захвата 2-дезоксиглюкозы. Следует отметить, что под действием рентгеновского облучения захват 2ДГ увеличивался почти в 2 раза (165 пмоль) по сравнению с контрольными клетками (89 пмоль).

Имеются данные о снижении уровня экспрессии переносчика глюкозы 1 (GLUT1) в клетках MDA-MB-231, которые относятся к ТНРМЖ, после их обработки фукоиданом [11]. Определена способность фукоидана SfF2 оказывать прямое ингибирующее действие на процесс поглощения 2ДГ, стимулированный различными канцерогенными факторами (табл. 2). Установлено, что SfF2 в концентрации 200 мкг/мл ингибирует захват 2ДГ, стимулированный инсулином, EGF, ТРА, X-ray в MDA-MB-231 на 61, 81, 37 и 82% соответственно по сравнению с клетками, обработанными только канцерогенными факторами (табл. 2).

Таблица 1

Поглощение 2-дезоксиглюкозы и секреция лактата и глутамата различными типами опухолевых клеток

Тип клеток	Количество, пмоль		
	2-дезоксиглюкозы (2ДГ)*	лактата**	глутамата***
	н. у.	н. у.	н. у.
SK-MEL-28	172,0 ± 5,1	(22,0 ± 2,3) × 10 <sup>6</sup>	(4,0 ± 0,1) × 10 <sup>6</sup>
MDA-MB-231	96,0 ± 3,2	(4,9 ± 0,3) × 10 <sup>6</sup>	(3,5 ± 0,3) × 10 <sup>6</sup>
HuTu80	17,0 ± 2,4	(3,1 ± 0,2) × 10 <sup>6</sup>	(13,6 ± 0,1) × 10 <sup>6</sup>

Примечание: \* – поглощенное клетками в процессе гликолиза; \*\* – высвобождающегося из клеток в процессе гликолиза (через 48 ч); \*\*\* – накапливающегося в клетках в процессе гликолиза (через 48 ч); н. у. – нормальные условия.

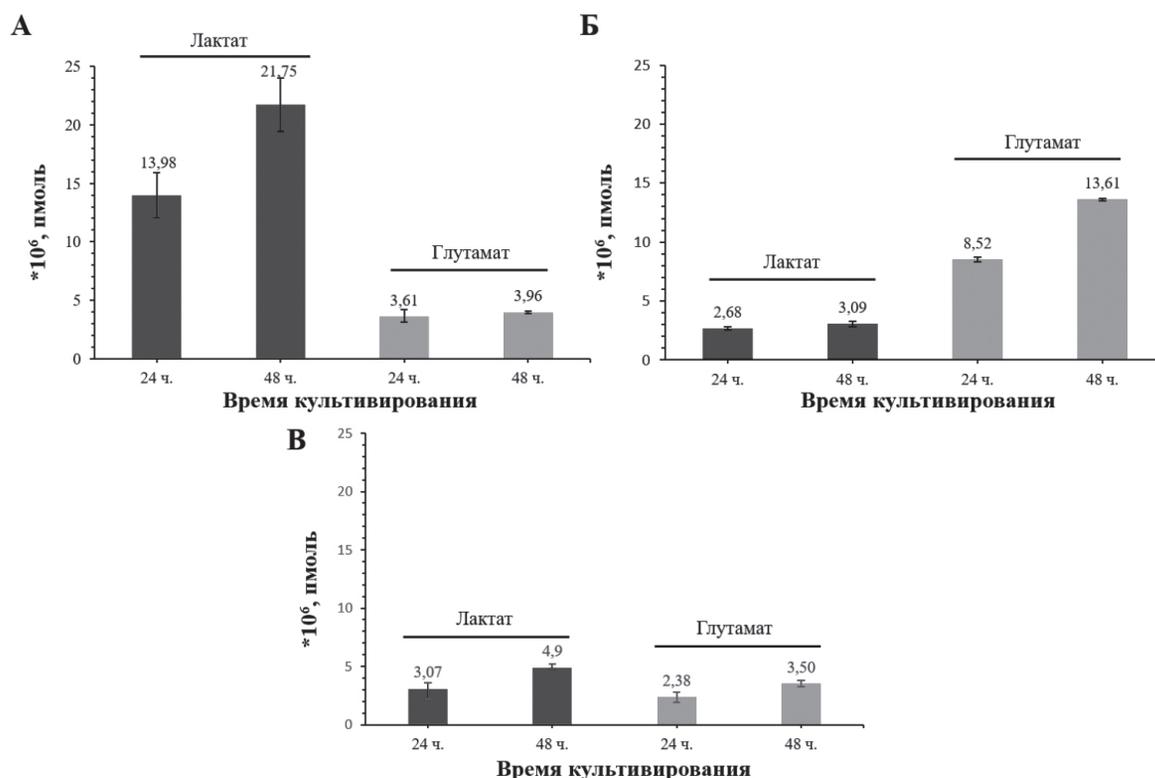


Рис. 1. (А) Секретия лактата и глутамата клетками меланомы человека SK-MEL-28 за 24 и 48 часов культивирования клеток; (Б) Секретия лактата и глутамата клетками рака двенадцатиперстной кишки человека HnTu80 за 24 и 48 часов культивирования клеток; (В) Секретия лактата и глутамата рака молочной железы человека MDA-MB-231 за 24 и 48 часов культивирования клеток.

Таблица 2

Поглощение 2-дезоксиглюкозы под действием различных факторов в клетках MDA-MB-231

Канцерогенные факторы	Количество 2-дезоксиглюкозы (2ДГ)*, пмоль	
	Без обработки клеток MDA-MB-231	Обработка клеток MDA-MB-231 фукоиданом SfF2
н.у.	89,0 ± 6,1	83,0 ± 2,1
Инсулин, 1 мкМ	106 ± 2,3	45,0 ± 5,4
EGF, 10 нг/мл	85,0 ± 7,6	4,0 ± 0,3
ТРА, 10 нг/мл	84,0 ± 3,2	47,0 ± 2,1
X-ray, 1 Гр	165,0 ± 4,0	83,0 ± 3,2

Примечание: \* – поглощенное клетками в процессе гликолиза; н. у. – нормальные условия.

Определено метаболически ориентированное действие фукоидана SfF2 из *S. feldmannii* (200 мкг/мл) на процесс формирования колоний клеток рака молочной железы человека MDA-MB-231 при нормальных условиях (рис. 2) и под воздействием различных канцерогенных факторов (рис. 3). Показано, что ингибитор гликолиза 2ДГ (1 мМ) снижает количество колоний MDA-MB-231 клеток на 12% по сравнению с контрольными необработанными клетками (рис. 2А). Фукоидан SfF2 в концентрации 200 мкг/мл усиливает ингибирующее действие 2ДГ и уменьшает количество колоний MDA-MB-231 клеток на 23% по сравнению с контролем соответственно (рис. 2А).

Известно, что инсулин стимулирует аэробный гликолиз опухолевых клеток, индуцируя их пролиферацию. Представляло интерес исследовать влияние инсулина на формирование и рост колоний MDA-MB-231 клеток и способность фукоидана ингибировать данный процесс. Обработка MDA-MB-231 клеток 2ДГ (1 мМ) и инсулином (1 мкМ) индуцировала рост колоний исследуемых клеток на 11% по сравнению с клетками, обработанными 2ДГ (рис. 2Б). Определено, что фукоидан ингибировал инсулин-индуцированное формирование колоний MDA-MB-231 клеток на 51% по сравнению с клетками, обработанными инсулином и 2ДГ (рис. 2Б).

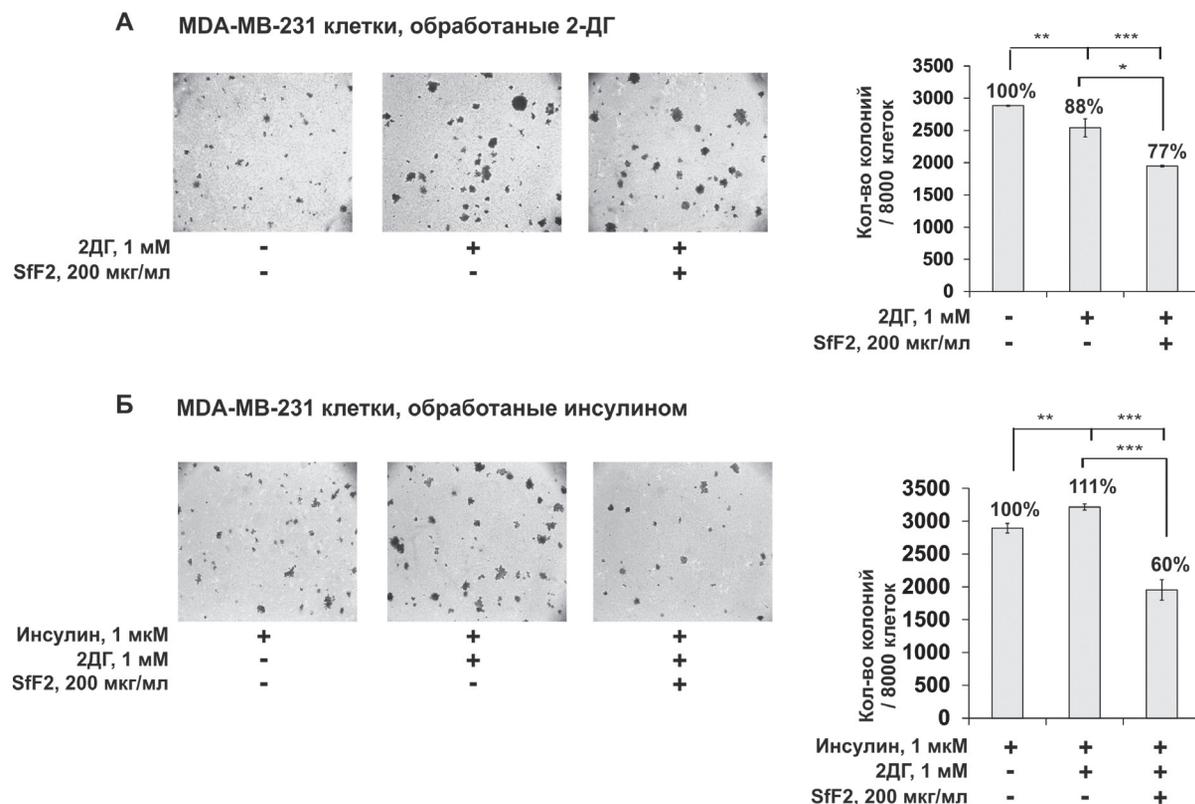


Рис. 2. Метаболически ориентированный эффект 2ДГ в сочетании с фукоиданом из *Sargassum feldmanii* (SfF2) на образование колоний в клетках рака молочной железы MDA-MB-231 человека при нормальных условиях и индуцированное инсулином. Клетки MDA-MB-231 обрабатывали (А) 2ДГ (1 мМ) в сочетании с SfF2 (200 мкг/мл); (Б) 2ДГ (1 мМ) с SfF2 (200 мкг/мл) и инсулином (1 мкМ) в мягком агаре. Количество колоний подсчитывали под микроскопом (при общем увеличении 40×) с использованием программного обеспечения ImageJ. Результаты представлены как среднее ± стандартное отклонение (SD). Критерий Стьюдента использовался для оценки данных со следующими уровнями значимости: \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .

Известно, что такие канцерогенные факторы, как эпидермальный фактор роста (EGF), форболовый эфир (ТРА) и ионизирующее излучение (X-ray) способствуют прогрессированию опухолей посредством воздействия на различные молекулярные мишени и запуска сигнальных каскадов, которые играют важную роль в развитии рака. В литературе имеются данные о том, что EGF и ТРА стимулируют активность внутриклеточных тирозинкиназ. Белки тирозинкиназы, в свою очередь, передают сигнал внутри клетки, что приводит к различным биохимическим изменениям: повышение концентрации внутриклеточного кальция и усиление гликолиза, увеличение скорости синтеза белка, синтез ДНК, что в конечном счете приводит к усиленному делению клетки [12]. В настоящей работе определено, что EGF (10 нг/мл) или ТРА (10 нг/мл) в сочетании с 2ДГ (1 мМ) в значительной степени индуцируют образование колоний MDA-MB-231 клеток (рис. 3А, Б). Количество колоний исследуемых клеток увеличивается на 33 и 27% под воздействием 2ДГ с EGF (рис. 3А) или 2ДГ с ТРА (рис. 3Б) соответственно по сравнению с клетками, обработанными только EGF или ТРА. Фукоидан SfF2 в концентрации 200 мкг/мл эффективно подавляет EGF-индуцированное формирование колоний MDA-MB-231 клеток на 59% (рис. 3А) и ТРА-индуцированное

формирование колоний – на 66% (рис. 3Б) соответственно по сравнению с клетками, обработанными 2ДГ с EGF или 2ДГ с ТРА.

Установлено, что обработка MDA-MB-231 клеток низкой дозой рентгеновского облучения X-ray (1 Гр) в сочетании с 2ДГ приводит к увеличению числа колоний тестируемых опухолевых клеток на 13% по сравнению с клетками, обработанными только X-ray (рис. 3В). Показано, что фукоидан SfF2 способен предотвращать X-ray-индуцированное формирование и рост колоний MDA-MB-231 клеток на 36% по сравнению с клетками, обработанными X-ray (1 Гр) с 2ДГ (рис. 3В).

#### Обсуждение полученных данных

Разработка новых стратегий лечения онкологических заболеваний является актуальной задачей. Раковые клетки, для которых характерен аэробный гликолиз, предпочитают поглощение глюкозы и продукцию лактата даже в присутствии кислорода (эффект Варбурга), тогда как глутамин чрезвычайно важен для окислительного фосфорилирования и окислительно-восстановительной регуляции. Доказано, что сульфатированные полисахариды бурых водорослей, фукоиданы проявляют антипролиферативное,

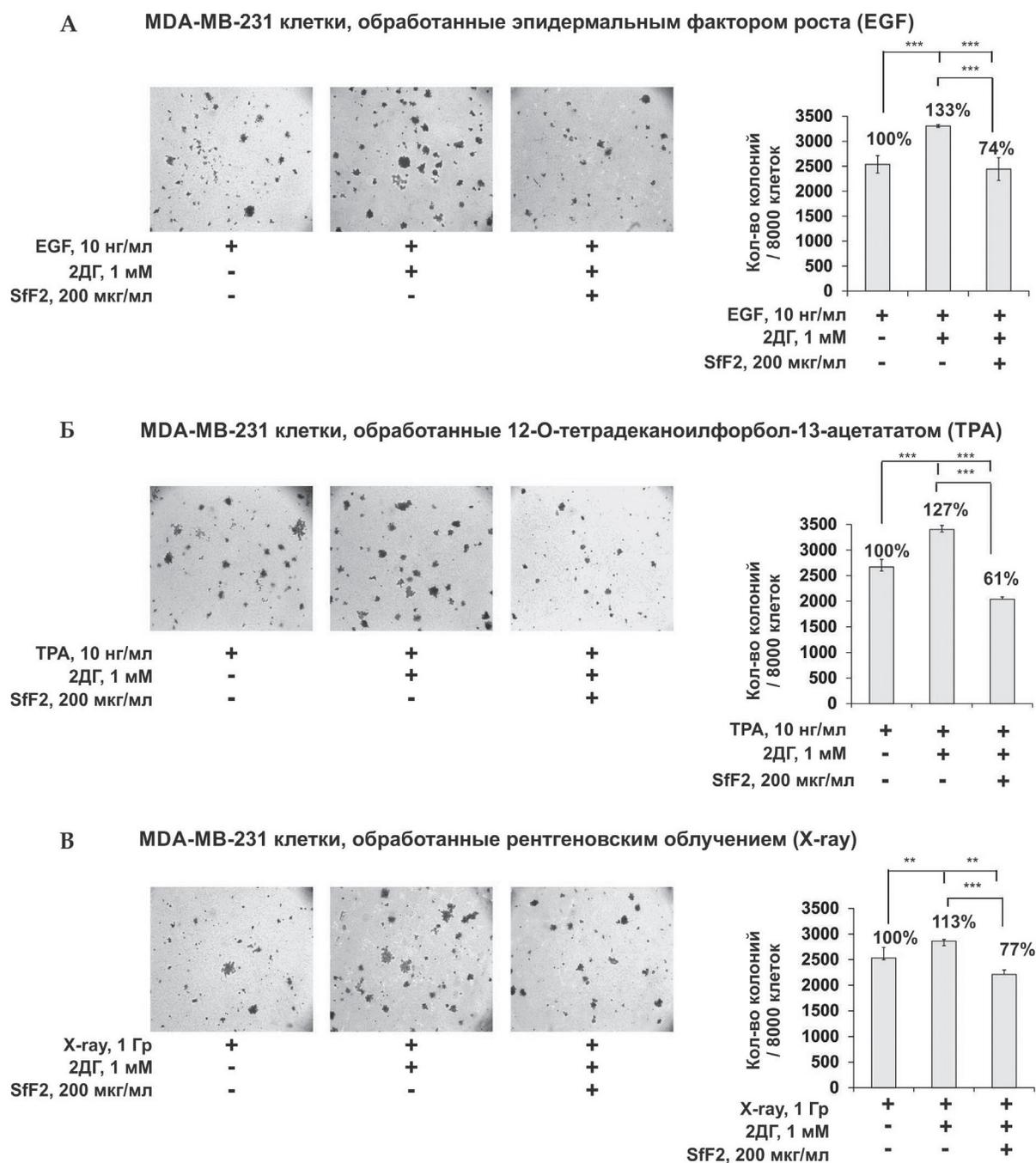


Рис. 3. Метаболически ориентированный эффект 2ДГ в сочетании с фукоиданом из *Sargassum feldmanii* (SfF2) на образование колоний в клетках рака молочной железы MDA-MB-231 человека, индуцированное различными канцерогенными факторами.

Клетки MDA-MB-231 обрабатывали (А) 2ДГ (1 мМ) в сочетании с SfF2 (200 мкг/мл) и EGF (10 нг/мл); (Б) 2ДГ (1 мМ) в сочетании с SfF2 (200 мкг/мл) и TPA (10 нг/мл); (В) 2ДГ (1 мМ) в сочетании с SfF2 (200 мкг/мл) и X-ray (1 Гр) в мягком агаре. Количество колоний подсчитывали под микроскопом (при общем увеличении 40 × с использованием программного обеспечения ImageJ). Результаты представлены как среднее ± стандартное отклонение (SD). Критерий Стьюдента использовался для оценки данных со следующими уровнями значимости: \*\*\*  $p < 0,001$ .

антимиграционное, антиметастатическое и метаболическиориентированное действие в отношении раковых клеток человека и могут быть использованы для повышения эффективности терапии рака [13].

В настоящей работе мы подтвердили, что клетки меланомы SK-MEL-28, рака молочной железы MDA-MB-231 и карциномы двенадцатиперстной кишки человека NuTu80 поглощают глюкозу и выделяют лактат

с различной скоростью. Известно, что клетки трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ), к которым относятся клетки MDA-MB-231, обладают способностью перепрограммировать свой метаболизм при использовании некоторых ингибиторов метаболизма. Мы впервые обнаружили, что фукоидан из *S. feldmannii* может снижать поглощение 2-дезоксиглюкозы (2ДГ), стимулированное различными

канцерогенными факторами, в клетках MDA-MB-231. Ранее было исследовано влияние фукоиданов из бурых водорослей на поглощение глюкозы с целью оценки их антидиабетического потенциала. Было продемонстрировано, что обработка нормальных адипоцитов 3T3 фукоиданом из бурой водоросли *Undaria pinnatifida* стимулировала поглощение глюкозы и восстанавливала поглощение глюкозы инсулинорезистентными адипоцитами, индуцированными ожирением [14]. Shan и соавт. [15] указали на потенциальное влияние фукоидана из *Ascophyllum nodosum* на регуляцию уровня глюкозы в крови путем прямого ингибирования активности транспортера глюкозы SGLT1, что приводило к заметному снижению транспорта глюкозы и облегчению постпрандиальной гипергликемии.

2ДГ, аналог глюкозы, ингибирующий гликолиз, широко используется в качестве метаболического модификатора для нарушения/ингибирования/остановки пролиферации раковых клеток. Мы предположили, что фукоидан в сочетании с 2ДГ может усиливать ингибирующее действие 2ДГ на образование колоний клеток рака молочной железы человека MDA-MB-231, стимулированное различными канцерогенными факторами.

#### Заключение

Полученные в данном исследовании результаты свидетельствуют о том, что фукоидан из бурой водоросли *S. feldmannii* усиливает действие 2ДГ, вызывающее выраженное ингибирование образование колоний клеток MDA-MB-231. Насколько нам известно, настоящее исследование является первым, в котором показано, что фукоидан из бурой водоросли *S. feldmannii* обладает метаболически ориентированным потенциалом на модели формирования колоний клеток рака молочной железы человека.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источники финансирования:** работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ №21-14-00321.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – МОС

Сбор и обработка материала – МОС, ЗАО, УРВ, САС

Статистическая обработка – САС

Написание текста – МОС, ЗАО, УРВ, САС, ЕСП

Редактирование – ЕСП

#### Литература / References

1. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956;123(3191):309–314. doi: 10.1126/science.123.3191.309

2. Dhillon AS, Hagan S, Rath O, Kolch W. MAP kinase signaling pathways in cancer. *Oncogene*. 2007;26(22):3279–3290. doi: 10.1038/sj.onc.1210421
3. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013
4. Kishton RJ, Rathmell JC. Novel therapeutic targets of tumor metabolism. *Cancer J*. 2015;21(2):62–69. doi: 10.1097/PPO.0000000000000099
5. Usoltseva RV, Shevchenko NM, Malyarenko OS, Ishina IA, Ivannikova SI, Ermakova SP. Structure and anticancer activity of native and modified polysaccharides from brown alga *Dictyota dichotoma*. *Carbohydr. Polym.* 2018;180:21–28. doi: 10.1016/j.carbpol.2017.10.006
6. Lee NY, Ermakova SP, Choi HK, Kusaykin MI, Shevchenko NM, Zvyagintseva TN, Choi HS. Fucooidan from *Laminaria cichorioides* inhibits AP-1 transactivation and cell transformation in the mouse epidermal JB6 cells. *Mol. Carcinog.* 2008;47(8):629–637. doi: 10.1002/mc.20428
7. Vishchuk OS, Sun H, Wang Z, Ermakova SP, Xiao J, Lu T, Xue P, Zvyagintseva TN, Xiong H, Shao C, Yan W, Duan Q, Zhu F. PDZ-binding kinase/T-LAK cell-originated protein kinase is a target of the fucooidan from brown alga *Fucus evanescens* in the prevention of EGF-induced neoplastic cell transformation and colon cancer growth. *Oncotarget*. 2016;7(14):18763–18773. doi: 10.18632/oncotarget.7708
8. Luthuli S, Wu S, Cheng Y, Zheng X, Wu M, Tong H. Therapeutic Effects of Fucooidan: A Review on Recent Studies. *Mar. Drugs*. 2019;17(9). doi: 10.3390/md17090487
9. Usoltseva RV, Anastuyuk SD, Surits VV, Shevchenko NM, Think PD, Zadorozhny PA, Ermakova SP. Comparison of structure and in vitro anticancer activity of native and modified fucooids from *Sargassum feldmannii* and *S. duplicatum*. *IJBM*. 2019;124:220–228. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.11.223
10. Davis RT, Blake K, Ma D, Gabra MBI, Hernandez GA, Phung AT, Yang Y, Maurer D, Lefebvre A, Alshetaiwi H, Xiao Z, Liu J, Locasale JW, Digman MA, Mjolsness E, Kong M, Werb Z, Lawson DA. Transcriptional diversity and bioenergetic shift in human breast cancer metastasis revealed by single-cell RNA sequencing. *Nat Cell Biol*. 2020;22(3):310–320. doi: 10.1038/s41556-020-0477-0
11. Chen LM, Yang PP, Al Haq AT, Hwang PA, Lai YC, Weng YS, Chen MA, Hsu HL. Oligo-Fucooidan supplementation enhances the effect of Olaparib on preventing metastasis and recurrence of triple-negative breast cancer in mice. *J Biomed Sci*. 2022;29(1):70. doi: 10.1186/s12929-022-00855-6
12. Zhao M, Jung Y, Jiang Z, Svensson KJ. Regulation of energy metabolism by receptor tyrosine kinase ligands. *Front Physiol*. 2020;11:354. doi: 10.3389/fphys.2020.00354
13. Malyarenko OS, Ermakova SP. Fucooids: anticancer activity and molecular mechanisms of action. J. Venkatesan, S. Anil, S.K. Kim (Eds.). *Seaweed polysaccharides*, Elsevier, Amsterdam, Netherlands 2017;175–203. doi: 10.1016/B978-0-12-809816-5.00010-4
14. Sim SY, Shin YE, Kim HK. Fucooidan from *Undaria pinnatifida* has anti-diabetic effects by stimulation of glucose uptake and reduction of basal lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. *Nutr Res*. 2019;65:54–62. doi: 10.1016/j.nutres.2019.02.002
15. Shan X, Wang X, Jiang H, Cai C, Hao J, Yu G. Fucooidan from *Ascophyllum nodosum* Suppresses Postprandial Hyperglycemia by Inhibiting Na(+)/Glucose Cotransporter 1 Activity. *Mar. Drugs*. 2020;18(9). doi: 10.3390/md18090485