

© Беседнова Н.Н., Запорожец Т.С., Кузнецова Т.А., Крылова Н.В., Макаренко И.Д., Гажа А.К., Смолина Т.П., Иванушко Л.А., Персиянова Е.В., 2021

УДК 615.32. 577.2:577.114: 574: 615.2

## Биологически активные вещества из морских гидробионтов Тихого океана как основа для разработки новых лекарственных препаратов

Н.Н. Беседнова, Т.С. Запорожец, Т.А. Кузнецова, Н.В. Крылова, И.Д. Макаренко, А.К. Гажа, Т.П. Смолина, Л.А. Иванушко, Е.В. Персиянова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора, ул. Сельская, д. 1, г. Владивосток, 690087, Российская Федерация

**Резюме:** *Введение.* С 70-х годов XX века в лаборатории иммунологии ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора сформировалась и развивается научная школа по управлению системами врожденного и приобретенного иммунитета с использованием биологически активных веществ Дальнего Востока морского происхождения. Особый интерес в качестве потенциальных кандидатов в лекарственные формы представляют биополимеры, составляющие структурную основу живых морских организмов и обеспечивающие многочисленные процессы жизнедеятельности. *Цель исследования* – подведение итогов многолетних исследований лаборатории иммунологии по изучению биологически активных веществ (БАВ) из морских гидробионтов Тихого океана как основы для разработки лекарственных препаратов с целью профилактики и лечения инфекционных и соматических заболеваний, БАД к пище и продуктов функционального питания. *Материалы и методы:* были отобраны и проанализированы основные научные работы сотрудников по поисковым электронным базам данных (Web of Science, PubMed, eLIBRARY) согласно ключевым словам. В настоящий обзор включено 46 источников. *Результаты.* В процессе работы были изучены биологические свойства свыше 500 веществ из различных гидробионтов Тихого океана: беспозвоночных, рыб, водорослей, морских бактерий (поликатионных и полианионных полисахаридов бурых и красных водорослей), пектинов (коллоидных углеводов высокой молекулярной массы и сложного строения), липополисахаридов и полисахаридов из морских протеобактерий, гликопротеинов, протеогликанов, гликолипидов, низкомолекулярных соединений морского происхождения (сульфатированных полиоксистероидов, пептидов,  $\beta$ -глюканов, нуклеиновых кислот, комплексов аминокислот, нафтохинонов и спинохромов морских ежей). В результате исследований были получены новые данные об иммуномодулирующих, антибактериальных, противовирусных, противоопухолевых, антиадгезивных, антиэндотоксических, проапоптотических, гепатопротективных, гиполипидемических свойствах БАВ, обоснована возможность конструирования инновационных лекарственных средств на их основе, разработаны экологически безопасные продукты функционального питания и БАД к пище. *Выводы.* БАВ из морских гидробионтов являются перспективными источниками для разработки новых отечественных лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** биологически активные вещества, морские гидробионты Тихого океана, профилактика и лечение инфекционных заболеваний.

**Для цитирования:** Беседнова Н.Н., Запорожец Т.С., Кузнецова Т.А., Крылова Н.В., Макаренко И.Д., Гажа А.К., Смолина Т.П., Иванушко Л.А., Персиянова Е.В. Биологически активные вещества из морских гидробионтов Тихого океана как основа для разработки новых лекарственных препаратов // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 5 (338). С. 78–83. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-338-5-78-83>

### Информация об авторах:

**Беседнова** Наталья Николаевна – академик РАН, д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. лаборатории иммунологии; e-mail: [besednoff\\_lev@mail.ru](mailto:besednoff_lev@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2760-9778>.

✉ **Запорожец** Татьяна Станиславовна – д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе, глав. науч. сотр. лаборатории иммунологии; e-mail: [nien\\_vl@mail.ru](mailto:nien_vl@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8879-8496>.

**Кузнецова** Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, зав. и гл. науч. сотр. лаборатории иммунологии; e-mail: [takuznets@mail.ru](mailto:takuznets@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4315-6959>.

**Крылова** Наталья Владимировна – д-р мед. наук, зав. и вед. науч. сотр. лаборатории экспериментальной вирусологии; e-mail: [krylovanatalya@gmail.com](mailto:krylovanatalya@gmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9048-6803>.

**Макаренко** Илона Дамировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории иммунологии; e-mail: [ilona\\_m@mail.ru](mailto:ilona_m@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6450-840X>.

**Гажа** Анна Константиновна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории иммунологии; e-mail: [angazha@mail.ru](mailto:angazha@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2672-1629>.

**Смолина** Татьяна Павловна – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории иммунологии; e-mail: [tsmol@mail.ru](mailto:tsmol@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4505-3627>.

**Иванушко** Людмила Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории иммунологии; e-mail: [l.iva\\_57@mail.ru](mailto:l.iva_57@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9525-668X>.

**Персиянова** Елена Викторовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории иммунологии; e-mail: [helen-pers@yandex.ru](mailto:helen-pers@yandex.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5686-8672>.

## Biologically Active Substances from Marine Hydrobionts of the Pacific Ocean as the Basis for Developing New Medicines

N.N. Besednova, T.S. Zaporozhets, T.A. Kuznetsova, N.V. Krylova, I.D. Makarenkova, A.K. Gazha, T.P. Smolina, L.A. Ivanushko, E.V. Persyanova

Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 1 Selskaya Street, Vladivostok, 690087, Russian Federation

**Summary.** *Introduction:* Since 1970s, a school of thought on management of innate and acquired immunity systems using biologically active substances of the Far East marine origin has been developed by the Immunology Laboratory of Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor). Biopolymers, which constitute the structural basis of live marine organisms and sustain numerous vital processes, draw special attention as potential candidates for pharmaceutical forms. The *objective* of our study was to summarize the results of long-term research on biologically active substances (BAS) from marine aquatic organisms (hydrobionts) of the Pacific Ocean as the basis for developing medicinal preparations for infectious disease prevention and treatment and dietary supplements for food and functional food products. *Methods:* We have selected and analyzed 46 principal published works of the researchers of the Institute found in electronic databases (Web of Science, PubMed, and eLibrary) using appropriate keywords. *Results:* We established that over 500 substances from various hydrobionts of the Pacific Ocean including invertebrates, fish, algae, marine bacteria (polycationic and polyanionic polysaccharides of brown and red algae), pectins (colloidal carbohydrates of high molecular weight and complex structure), lipopolysaccharides and polysaccharides from marine proteobacteria, glycoproteins, proteoglycans, glycolipids, low-molecular compounds of marine origin (sulfated polyoxysteroids, peptides, beta-glucans, nucleic acids, amino acid complexes, naphthoquinones and spinochromes of sea urchins) have been studied for their biological properties over the past almost half a century. The studies produced abundant new data on immunomodulatory, antibacterial, antiviral, antitumor, anti-adhesive, anti-endotoxic, pro-apoptotic, hepatoprotective, and hypolipidemic properties of biologically active substances, substantiated feasibility of designing innovative BAS-based

medicines, and developed environmentally safe functional food products and dietary supplements. *Conclusions:* Biologically active substances from marine hydrobionts are a promising source for the development of novel domestic pharmaceuticals.

**Keywords:** biologically active substances, marine hydrobionts of the Pacific Ocean, prevention and treatment of infectious diseases.

**For citation:** Besednova NN, Zaporozhets TS, Kuznetsova TA, Krylova NV, Makarenkova ID, Gazha AK, Smolina TP, Ivanushko LA, Persyanova EV. Biologically active substances from marine hydrobionts of the Pacific Ocean as the basis for developing new medicines. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (5(338)):78–83. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-338-5-78-83>

**Author information:**

Natalia N. **Besednova**, Academician of the Russian Academy of Sciences, D.M.Sc., Professor, Chief Researcher, Immunology Laboratory, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor); e-mail: [besednoff\\_lev@mail.ru](mailto:besednoff_lev@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2760-9778>.

✉ Tatyana S. **Zaporozhets**, D.M.Sc., Deputy Director for Research; Senior Researcher, Immunology Laboratory, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: [niiem\\_vl@mail.ru](mailto:niiem_vl@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8879-8496>.

Tatyana A. **Kuznetsova**, D.M.Sc., Chief Researcher, Head of the Immunology Laboratory, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: [takuznets@mail.ru](mailto:takuznets@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4315-6959>.

Natalya V. **Krylova**, D.M.Sc., Leading Researcher, Head of the Laboratory of Experimental Virology, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: [krylovanatalya@gmail.com](mailto:krylovanatalya@gmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9048-6803>.

Ilona D. **Makarenkova**, D.M.Sc., Leading Researcher, Immunology Laboratory, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: [ilona\\_m@mail.ru](mailto:ilona_m@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6450-840X>.

Anna K. **Gazha**, Candidate of Medical Science, Senior Researcher, Immunology Laboratory, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: [angazha@mail.ru](mailto:angazha@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2672-1629>.

Tatyana P. **Smolina**, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, Immunology Laboratory, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: [tsmol@mail.ru](mailto:tsmol@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4505-3627>.

Ludmila A. **Ivanushko**, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Immunology Laboratory, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: [l.iva\\_57@mail.ru](mailto:l.iva_57@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9525-668X>.

Elena V. **Persyanova**, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Immunology Laboratory, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: [helen-pers@yandex.ru](mailto:helen-pers@yandex.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5686-8672>.

**Введение.** С 70-х годов XX века в лаборатории иммунологии ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора под руководством академика РАН Н.Н. Беседновой сформировалась и развивается научная школа по управлению системами врожденного и приобретенного иммунитета с использованием биологически активных веществ Дальнего Востока морского происхождения. Особый интерес в качестве потенциальных кандидатов в лекарственные формы представляют биополимеры, составляющие структурную основу живых морских организмов и обеспечивающие многочисленные процессы жизнедеятельности.

В течение полувека Н.Н. Беседнова и ее последователи совместно с учеными Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, ФГУП «ТИНРО-Центр», ТГМУ, ДВФУ развивают концепцию о направленной регуляции иммунного ответа природными лигандами рецепторов клеток, имитирующих действие эндогенных факторов и участвующих в важных биологических процессах, включая структурную организацию внеклеточного матрикса в соединительных тканях, контроль гомеостаза, специфическое связывание белков плазмы крови с сосудистой стенкой, регуляцию клеточного метаболизма, дифференцировки и агрегации клеток, что обеспечивает возможность модулировать влияние многих сигнальных молекул на клетку.

**Цель исследования** — подведение итогов исследований лаборатории иммунологии по изучению биологически активных веществ (БАВ) из морских гидробионтов Тихого океана как основы для разработки лекарственных препаратов с целью профилактики и лечения инфекционных и соматических заболеваний, БАД к пище и продуктов функционального питания.

**Методы.** Были отобраны и проанализированы основные научные работы сотрудников по поисковым электронным базам данных (Web of Science, PubMed, eLIBRARY) согласно ключевым словам. В настоящий обзор было включено 46 источников.

**Результаты.** В результате многолетних исследований были изучены биологические свойства свыше 500 веществ из различных гидробионтов: беспозвоночных, рыб, водорослей, морских бактерий — поликатионных и полианионных полисахаридов бурых (*Fucus evanescens*, *Laminaria cichorioides*, *Laminaria japonica*) и красных (*Chondrus armatus*, *Tichocarpus crinitus*, *Ahnfeltiopsis flabelliformis*) водорослей, пектинов — коллоидных углеводов высокой молекулярной массы и сложного строения, липополисахаридов и полисахаридов из морских протеобактерий *Cobetia litoralis* KMM 3890T, *Idiomarina abyssalis* KMM 227T и *Pseudalteromonas nigrifaciens*, гликопротеинов, протеогликанов, гликолипидов, низкомолекулярных соединений морского происхождения (сульфатированных полиоксистероидов, пептидов, β-глюканов, нуклеиновых кислот, комплексов аминокислот, нафтохинонов и спинохромов морских ежей). Полученные результаты позволили обосновать возможность разработки инновационных лекарственных средств на их основе, включая препараты с целенаправленным действием на мишени, участвующие в реализации реакций врожденного и адаптивного иммунитета.

Было установлено, что базовым механизмом иммуномодулирующей активности БАВ морских гидробионтов является регулируемая модификация ключевых сигнал-передающих систем клеток, формирующих цепную реакцию генетически детерминированных биохимических механизмов функционального ответа. Общие механизмы иммуномодулирующего действия, детерминированные универсальностью углеводов-углеводных и углевод-белковых взаимодействий, не исключают различий векторных и количественных характеристик конечных эффекторных реакций, обусловленных особенностями химического состава и структурой веществ, а также исходным состоянием иммунокомпетентных клеток. Было показано, что БАВ из морских гидробионтов оказывают разнонаправленные эффекты на реакции клеточного иммунного ответа, зависящие от используемого вещества, дозы, исходного состояния клеток (активация, покой).



При исследовании сульфатированных полисахаридов водорослей (фукоиданов) были установлены механизмы иммуномодулирующего, антибактериального, адьювантного, антикоагулянтного, противоопухолевого, анти- и проапоптотического, противовирусного, про- и противовоспалительного действия. Доказано, что фукоиданы являются лигандами для TLR-2, гетеродимера TLR-2/6 и TLR-4 дендритных клеток, связывание с которыми индуцирует активацию транскрипционного ядерного фактора NF- $\kappa$ B через MyD88 сигнальный путь и через адаптерную пару TRIF/TRAM, что ведет к увеличению продукции про- и противовоспалительных цитокинов с последующей активацией и усилением функциональной активности клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Установлено также, что исходом активации Т-лимфоцитов при действии на них фукоидана и митогена может служить как пролиферация, так и апоптоз. Ключевые события, определяющие выбор между этими формами, связаны с внутриклеточными механизмами (активацией NF- $\kappa$ B, экспрессией Bcl-xL, снижением трансмембранного митохондриального потенциала) и зависят от интенсивности стимулирующего сигнала (дозы фукоидана), исходного состояния клетки (активация, покой) и ее внутренних потенциалов (пролиферативного потенциала) [1–3].

Адьювантные свойства сульфатированных полисахаридов были подтверждены в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Установлено, что фукоидан из *F. evanescens* и его структурные аналоги (нативный фукоидан в комплексе с полифенолами, высокоочищенный фукоидан и стандартизованный фрагмент, полученный путем ферментативного гидролиза фукоидана) повышают иммуногенность стандартного антигена овальбумина, вируса гепатита В (HBs-АГ) и инактивированного вируса гриппа А/Калифорния, активируя клетки врожденного и адаптивного иммунитета и стимулируя продукцию провоспалительных цитокинов. Адьювантный эффект фукоидана и его структурных аналогов сопоставим с действием традиционного лицензированного адьюванта — гидроксида алюминия [4–8].

В клинических исследованиях была подтверждена эффективность применения фукоидана при вакцинации против сезонного гриппа у пожилых людей [9].

В тестах *in vitro* и *in vivo* было показано, что фукоиданы, выделенные из *F. evanescens* и *L. cichorioides*, обладают свойствами антикоагулянтов прямого типа действия, оказывая влияние на факторы внутреннего и внешнего путей свертывания, а также на конечный этап свертывания, или превращение фибриногена в фибрин под воздействием тромбина. Исследованные фукоиданы демонстрируют ингибиторную активность в отношении тромбина (фактора IIa) и фактора Ха. Эти результаты открывают перспективы конструирования на основе фукоидана лекарственной формы с иммуномодулирующими и антикоагулянтными свойствами [10–13].

При изучении противовирусной активности нативного фукоидана из *F. evanescens* и его стандартизованного фрагмента, полученного с помощью ферментативного гидролиза, в отношении ДНК- и РНК-вирусов (вирусов

герпеса HSV-1, HSV-2, энтеровируса ECHO-1 и вируса иммунодефицита человека HIV-1) показано значительное ингибирование репликации. Фукоидан из *F. evanescens* защищал более 50 % животных от летальной интравагинальной HSV-2-инфекции [14]. Фукоидан из *L. japonica* был эффективен при инфицировании мышей высокопатогенным штаммом вируса клещевого энцефалита *in vivo* [15].

В серии работ, выполненных совместно с МО ДВО РАН и ТГМУ, была доказана эффективность применения фукоидана из *F. evanescens* в составе БАД «Фуколам» в комплексе с базовой терапией пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [16–19], метаболическим синдромом [20], хроническим вирусным гепатитом С [21, 22], у пациентов с атеросклерозом сосудов нижних конечностей [23, 24]. Пребиотические свойства фукоидана из *Fucus evanescens* были подтверждены при оценке клиничко-иммунологической эффективности разработанного и запатентованного синбиотического продукта «Бифидомарин» при хронических заболеваниях гастроэнтерологического профиля [25–27].

При исследовании компонентов клеточной стенки морских бактерий *Cobetia litoralis* KMM 3890<sup>T</sup>, *Idiomarina abyssalis* KMM 227<sup>T</sup> и *Pseudoalteromonas nigrifaciens* (липополисахаридов и экстрацеллюлярных полисахаридов) установлены механизмы иммуномодулирующей и иммуноадьювантной активности *in vitro* и *in vivo*. Иммуноадьювантная активность ПС из морских бактерий показана также в условиях иммуносупрессии, индуцированной дексаметазоном. Эта активность связана с усилением продукции Th1 (IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ ) и Th2 (IL-10) цитокинов, регенерацией иммунокомпетентных органов, восстановлением функциональной активности клеток врожденного иммунитета [28–32]. Экспериментально подтверждена противовирусная активность ПС морских бактерий в отношении вируса клещевого энцефалита, обусловленная увеличением цитотоксического потенциала NK- и NKT-клеток и стимуляцией процесса дегрануляции клеток [33]. Эти результаты определяют перспективы использования морских микроорганизмов в качестве источника биологически активных соединений для будущих лекарств.

Цикл исследований был направлен на изучение тинростима — комплекса пептидов из оптических ганглиев кальмара [34]. В экспериментах *in vitro* были установлены механизмы иммуномодулирующего, антибактериального, антиинфекционного, антикоагулянтного, анти- и проапоптотического действия препарата, а в клинических испытаниях, выполненных совместно с МО ДВО РАН и ТГМУ, показана эффективность применения БАД «Тинростим» в комплексе с базисной терапией у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и другими соматическими и инфекционными заболеваниями [35, 36]. Также дана комплексная оценка клинической эффективности БАВ из икры морских ежей в составе БАД к пище «Маристим» у пациентов с ишемической болезнью сердца [37] и заболеваниями желудочно-кишечного тракта [38], хитозана в составе БАД «Хитозан приморский» при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [39].

На обширном экспериментальном материале доказаны иммуномодулирующие и радиозащитные свойства низкомолекулярной дезоксирибонуклеиновой кислоты из молок лососевых рыб и гидролизата из гонад гребешка [40, 41], транслама — 1,3;1,6-β-D-глюкана из бурой водоросли *L. cichorioides* [42].

На основе хитозана и кальциевой соли альгиновой кислоты для лечения инфицированных и гнойных ран различной локализации и генеза разработаны биосовместимые гелевые формы раневых покрытий, содержащие в качестве биологически активных компонентов БАВ из морских гидробионтов (фукоидан, тинростим, моллюскам) [43–46].

**Заключение.** В результате многолетних исследований лаборатории иммунологии были отобраны наиболее перспективные для создания лекарственных препаратов, БАД к пище и продуктов функционального питания биологически активные вещества, изучены клеточные и молекулярные механизмы их действия, установлены взаимосвязи между структурой веществ и их биологической активностью.

Полученные результаты показывают перспективность разработки лекарственных препаратов, новых БАД к пище и функциональных продуктов питания на основе биотехнологических субстанций из морских гидробионтов, а также открывают новые возможности для развития морской биотехнологии в Дальневосточном регионе, создания биотехнологических производств, направленных на комплексную переработку гидробионтов.

**Информация о вкладе авторов:** Н.Н. Беседнова, Т.С. Запорожец, Т.А. Кузнецова — разработка дизайна, обзор публикаций; Н.В. Крылова, И.Д. Макаренкова, А.К. Гажа, Т.П. Смолина, Л.А. Иванушко, Е.В. Персиянова — написание текста рукописи.

**Финансирование:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Список литературы (пп. 4, 12, 14 см. References)

1. Запорожец Т.С., Гажа А.К., Звягинцева Т.Н., Маляренко О.С., Беседнова Н.Н. Клеточные и молекулярные механизмы иммуномодулирующего действия фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens* // Тихоокеанский медицинский журнал. 2018. № 4 (74). С. 49–52.
2. Макаренкова И.Д., Ахматова Н.К., Ермакова С.П. и др. Морфофункциональные изменения дендритных клеток под действием сульфатированных полисахаридов бурых водорослей // Биомедицинская химия. 2017. Т. 63. № 1. С. 39–46.
3. Гажа А.К., Запорожец Т.С., Кузнецова Т.А. и др. Влияние сульфатированных полисахаридов бурых водорослей на апоптоз лимфоцитов периферической крови человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 159. № 5. С. 573–576.
5. Кузнецова Т.А., Иванушко Л.А., Персиянова Е.В. и др. Оценка адьювантных эффектов фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens* и его структурных аналогов для усиления эффективности вакцин // Биомедицинская химия. 2017. Т. 63. № 6. С. 553–558.
6. Кузнецова Т.А., Степанова Л.А., Ермакова С.П. Повышение иммуногенности инактивированного вируса гриппа А/Калифорния/7/09 (h1n1) при использовании в качестве адьюванта фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens* // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017. Т. 70. № 3. С. 57–59.
7. Персиянова Е.В., Кузнецова Т.А., Сильченко А.С. Влияние сульфатированных полисахаридов морских гидробионтов на гуморальный иммунный ответ мышей к овальбумину // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020. Т. 169. № 2. С. 207–210.
8. Кузнецова Т.А., Персиянова Е.В., Шутикова А.Л. и др. Адьювант для противовирусных вакцин. Патент РФ на изобретение № RU 2676266 С2. 27.12.2018. Доступно по [https://yandex.ru/patents/doc/RU2676266C2\\_20181227](https://yandex.ru/patents/doc/RU2676266C2_20181227). Ссылка активна на 17 марта 2021.
9. Запорожец Т.С., Крыжановский С.П., Персиянова Е.В. и др. Эффективность применения фукоидана из бурой водоросли Охотского моря *Fucus evanescens* при вакцинации против сезонного гриппа у пожилых людей // Антибиотики и химиотерапия. 2019. Т. 64. № 5-6. С. 32–38.
10. Кузнецова Т.А., Беседнова Н.Н., Мамаев А.Н. и др. Антикоагулянтная активность фукоидана из бурой водоросли Охотского моря *Fucus evanescens* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2003. Т. 136. № 11. С. 532–534.
11. Запорожец Т.С., Кузнецова Т.А., Смолина Т.П. и др. Иммунотропные и антикоагулянтные свойства фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens*: перспективы применения в медицине // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2006. № S3. С. 54–58.
13. Лапикова Е.С., Дрозд Н.Н., Макаров В.А. и др. Влияние внутривенного введения фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens* на антикоагулянтную активность плазмы кроликов и нейтрализация сульфатом протамина антитромбиновой активности фукоиданов in vitro // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2012. Т. 56. № 2. С. 42–44.
15. Макаренкова И.Д., Крылова Н.В., Леонова Г.Н. и др. Протективное действие фукоидана из морской бурой водоросли *Laminaria japonica* при экспериментальном клещевом энцефалите // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. № 3(37). С. 89–92.
16. Крыжановский С.П., Кузнецова Т.А., Гельцер Б.И. и др. Фукоидан из бурой водоросли *Fucus evanescens*: новые перспективы в лечении атеросклероза // Российский биотерапевтический журнал. 2017. Т. 16. № 1. С. 82–87.
17. Иванушко Л.А., Беседнова Н.Н., Крыжановский С.П. Полисахариды бурых водорослей как средство сопровождения базисной терапии у пациентов ишемической болезнью сердца с дислипидемией // Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9. № 2. С. 784–786.
18. Крыжановский С.П., Гельцер Б.И., Кузнецова Т.А. и др. Эффективность комбинированной терапии дислипидемии аторвастатином и биологически активными веществами из морских гидробионтов // Российский биотерапевтический журнал. 2017. Т. 16. № 2. С. 97–102.
19. Иванушко Л.А., Крыжановский С.П. Коррекция цитокинового статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца, сопровождающейся дислипидемией сульфатированным полисахаридом из бурой водоросли *Fucus evanescens* // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. № 3 (57). С. 27–28.
20. Беседнова Н.Н., Крыжановский С.П., Звягинцева Т.Н. и др. Полисахариды морских водорослей в коррекции нарушений, связанных с метаболическим синдромом // Антибиотики и химиотерапия. 2019. Т. 64. № 3-4. С. 59–70.
21. Филонова Н.В., Запорожец Т.С., Ермолицкая С.А. и др. Влияние фукоидана из *Fucus evanescens* на показатели цитокинового статуса у пациентов с хроническим гепатитом С // Цитокины и воспаление. 2011. Т. 10. № 4. С. 105–110.
22. Филонова Н.В., Запорожец Т.С., Звягинцева Т.Н. Влияние фукоидана из *Fucus evanescens* на гуморальные факторы естественной резистентности у больных хроническим вирусным гепатитом С // Журнал инфекционной патологии. 2010. Т. 17. № 3. С. 203.
23. Запорожец Т.С., Майстровский К.В., Раповка В.Г. и др. Оценка системной воспалительной реакции у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей // Тихоокеанский медицинский журнал. 2012. № 1 (47). С. 72–77.
24. Майстровский К.В., Раповка В.Г., Запорожец Т.С. Применение полисахаридов бурых водорослей в комплексном лечении облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей. Владивосток: Дальнаука, 2014. 124 с.
25. Кузнецова Т.А., Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н. и др. Эффективность нового синбиотического напитка при лечении хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта с сопутствующим дисбактериозом кишечника



- // Антибиотики и химиотерапия. 2013. Т. 58. № 9–10. С. 21–26.
26. Кузнецова Т.А., Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н. и др. Способ немедикаментозного лечения больных с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Патент РФ на изобретение № 2489157 С1. 10.08.2013. Бюл. № 22. Доступно по: [https://patents.s3.yandex.net/RU2489157C1\\_20130810.pdf.html](https://patents.s3.yandex.net/RU2489157C1_20130810.pdf.html). Ссылка активна на 17 марта 2021.
  27. Запорожец Т.С., Кузнецова Т.А., Крыжановский С.П. и др. Функциональные пищевые продукты на основе полисахаридов из морских водорослей. Владивосток: Дальнаука, 2020. 364 с.
  28. Кузнецова Т.А., Персиянова Е.В., Иванушко Л.А. Адьювант. Патент РФ на изобретение № 2736933. 23.11.2020. Бюл. № 33. Доступно по: [https://patents.s3.yandex.net/RU2736933C1\\_20201123.pdf.html](https://patents.s3.yandex.net/RU2736933C1_20201123.pdf.html). Ссылка активна на 18 марта 2021.
  29. Гажа А.К., Кузнецова Т.А., Смолина Т.П. и др. Биологическая активность полисахаридов из морских бактерий // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2019. № 3 (79). С. 23–27.
  30. Смолина Т.П., Кузнецова Т.А., Иванушко Л.А. и др. Фенотипические изменения субпопуляций НК- и НКТ-клеток человека сульфатированными полисахаридами // Антибиотики и химиотерапия. 2019. Т. 64, № 9–10. С. 3–7.
  31. Смолина Т.П., Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н. Изменение уровня экспрессии молекул адгезии клеток врожденного иммунитета человека гликополимерами морских бактерий // Антибиотики и химиотерапия. 2015. Т. 60, № 3–4. С. 37–41.
  32. Смолина Т.П., Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н. Активация клеток врожденного иммунитета человека липополисахаридом и экстрацеллюлярным полисахаридом морских бактерий // Антибиотики и химиотерапия. 2017. Т. 62, № 7–8. С. 3–7.
  33. Крылова Н.В., Смолина Т.П., Берлизова М.В. и др. Иммунокорригирующая и противовирусная активность полисахаридов из морских бактерий в отношении вируса клещевого энцефалита // Антибиотики и химиотерапия. 2019. Т. 64, № 11–12. С. 16–24.
  34. Кузнецова Т.А., Беседнова Н.Н., Запорожец Т.С. и др. Сравнительное исследование иммуномодулирующей активности пептидов – тинростима и тималина // Антибиотики и химиотерапия. 2013. Т. 58. № 11–12. С. 8–12.
  35. Кузнецова Т.А., Киняйкин М.Ф., Суханова Г.И. и др. Применение тинростима для коррекции нарушений иммунитета и гемостаза в комплексном лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2010. № 1. С. 106–109. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2010-1-106-109>
  36. Беседнова Н.Н., Эпштейн Л.М. Биологически активная добавка к пище тинростим (в помощь практическому врачу). Владивосток: ТИПРО-Центр, 2007. 72 с.
  37. Крыжановский С.П., Яцкова М.А., Головачева В.Д. Гиполипидемическое действие биологически активной добавки к пище из икры морских ежей в монотерапии и комбинации с аторвастатином // Тихоокеанский медицинский журнал. 2012. № 1 (47). С. 29–31.
  38. Добряков Е.Ю., Персиянова Е.В., Запорожец Т.С., и др. Применение биологически-активных веществ из морских ежей в качестве средства сопровождения лечения и профилактики заболеваний пищеварительной системы // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017. Т. 70, № 3. С. 84–87. DOI: 10.5281/zenodo.817781
  39. Киваева И.Ф., Головачева В.Д., Яцкова М.А. и др. Комплексная биологически активная добавка к пище из хитозана и моллюска как средство сопровождения базисной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. № 3. С. 123–125.
  40. Беседнова Н.Н., Ковалев Н.Н., Федянина Л.Н. и др. Дезоксирибонуклеиновая кислота про- и эукариот: медицинские аспекты применения. Владивосток: Дальнаука, 2018. 254 с.
  41. Потапова В.В., Иванушко Л.А., Беседнова Н.Н., и др. Влияние БАД из тканей и органов морских гидробионтов на кроветворение при острой лучевой болезни // Известия ТИПРО-центра. 2004. Т. 139. С. 418–425.
  42. Беседнова Н.Н., Иванушко Л.А., Звягинцева Т.Н. и др. Иммуотропные свойства I-3; I-6-beta-D-глюканов // Антибиотики и химиотерапия. 2000. Т. 45. № 2. С. 37–44.
  43. Кузнецова Т.А., Беседнова Н.Н., Усов В.В., Андрюков Б.Г. Биосовместимые и биодеградируемые раневые покрытия на основе полисахаридов из морских водорослей // Вестник хирургии им. Грекова. 2020. Т. 179. № 4. С. 109–115.
  44. Кузнецова Т.А., Беседнова Н.Н., Ковалев Н.Н. и др. Экспериментальная оценка эффективности раневых покрытий на основе биологически активных веществ из морских гидробионтов // Биология моря. 2016. Т. 42. № 5. С. 387–392.
  45. Кузнецова Т.А., Беседнова Н.Н., Запорожец Т.С. и др. Биологически активные вещества из морских гидробионтов с антибактериальным действием в составе новых раневых покрытий // Антибиотики и химиотерапия. 2016. Т. 61. № 3–4. С. 14–18.
  46. Кузнецова Т.А., Беседнова Н.Н., Ковалев Н.Н. и др. Способ приготовления геля для лечения ран и ожогов. Патент РФ на изобретение № 2545893. 26.02.2015. Бюл. № 10. Доступно по: <https://patents.google.com/patent/RU2545893C1/ru>. Ссылка активна на 17 марта 2020 г.

## References

1. Zaporozhets TS, Gazha AK, Zvyagintseva TN, Malyarenko OS, Besednova NN. Cellular and molecular mechanisms of immunomodulatory action of fucoidan from brown alga *Fucus evanescens*. *Tikhookeanskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2018;(4(74)):49–52. (In Russian). doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.49-52
2. Makarenkova ID, Akhmatova NK, Ermakova SP, Besednova NN. Morphofunctional changes of dendritic cells induced by sulfated polysaccharides of brown algae. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2017;63(1):39–46. (In Russian). doi: 10.18097/PBMC2017630139
3. Gazha AK, Zaporozhets TS, Kuznetsova TA, Besednova NN, Zvyagintseva TN. Effect of sulfated polysaccharides from brown algae on apoptosis of human peripheral blood lymphocytes. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny*. 2015;159(5):573–576.
4. Kuznetsova TA, Smolina TP, Makarenkova ID, et al. Immunoadjuvant activity of fucoidans from the brown alga *Fucus evanescens*. *Mar Drugs*. 2020;18(3):155. doi: 10.3390/md18030155
5. Kuznetsova TA, Ivanushko LA, Persiyanova EV, et al. Evaluation of adjuvant effects of fucoidane from brown seaweed *Fucus evanescens* and its structural analogues for the strengthening vaccines effectiveness. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2017;63(6):553–558. (In Russian). doi: 10.18097/PBMC20176306553
6. Kuznetsova TA, Stepanova LA, Ermakova SP. Increasing the immunogenicity of the inactivated influenza virus A/California/7/09 (H1N1) using as adjuvant fucoidan from brown alga *Fucus evanescens*. *Zdorov'e. Meditsinskaya Ekologiya. Nauka*. 2017;(3(70)):57–59. (In Russian). doi: 10.5281/zenodo.818164
7. Persiyanova EV, Kuznetsova TA, Silchenko AS. Effect of sulfated polysaccharides from marine hydrobionts on humoral immune response to ovalbumin in mice. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny*. 2020;169(2):207–210.
8. Kuznetsova TA, Persiyanova EV, Shutikova AL, Besednova NN, Ermakova SP, Stepanova LA. Adjuvant for Anti-viral Vaccines. Patent RU 2676266 C2 issued on December 27, 2018. (In Russian). Accessed on March 17, 2021. [https://yandex.ru/patents/doc/RU2676266C2\\_20181227](https://yandex.ru/patents/doc/RU2676266C2_20181227)
9. Zaporozhets TS, Kryzhanovskiy SP, Persianova EV, et al. Efficacy of fucoidan from brown algae of the Okhotsk Sea *Fucus evanescens* in vaccination against seasonal influenza in the elderly people. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2019;64(5-6):32–38. (In Russian). doi: 10.24411/0235-2990-2019-100028
10. Kuznetsova TA, Besednova NN, Mamaev AN, Momo AP, Shevchenko NM, Zvyagintseva TN. Anticoagulant activity of fucoidan from brown algae *Fucus evanescens* of the Okhotsk Sea. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny*. 2003;136(11):532–534. (In Russian).
11. Zaporozhets TS, Kuznetsova TA, Smolina TP, Shevchenko NM, Zvyagintseva TN, Besednova NN. Immunotropic and anticoagulant properties of fucoidan from brown seaweed *Fucus evanescens*: perspectives of application in medicine. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2006;(S3):54–58. (In Russian).
12. Lapikova ES, Drozd NN, Tolstikov AS, et al. Inhibition of thrombin and factor Xa by *Fucus evanescens* fucoidan and its modified analogs. *Bull Exp Biol Med*. 2008;146(3):328–33. doi: 10.1007/s10517-008-0267-3

13. Lapikova ES, Drozd NN, Makarov VA, *et al.* Influence of intravenous injection of fucoidan from brown seaweed *Fucus evanescens* by plasma rabbits anticoagulant activity and neutralisation by sulphate protamin of fucoidans antithrombin activity in vitro. *Patologicheskaya Fiziology i Eksperimental'naya Terapiya*. 2012;56(2):42–44. (In Russian).
14. Krylova NV, Ermakova SP, Lavrov VF, *et al.* The comparative analysis of antiviral activity of native and modified Fucoidans from brown algae *Fucus evanescens* in vitro and in vivo. *Mar Drugs*. 2020;18(4):224. doi: 10.3390/md18040224
15. Makarenkova ID, Krylova NV, Leonova GN, Besednova NN, Zvyagintseva TN, Shevchenko NM. Protective effects of fucoidan derived from brown algae *Laminaria japonica* under experimental tick-borne encephalitis. *Tikhookeanskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2009;(3(37)):89–92. (In Russian).
16. Krizhanovsky SP, Kuznetsova TA, Geltser BI, Zaporozhets TS, Ermakova SP, Besednova NN. Fucoidan from brown algae *Fucus evanescens*: new perspectives in the treatment of atherosclerosis. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal*. 2017;16(1):82–87. (In Russian). doi: 10.17650/1726-9784-2017-16-1-82-87
17. Ivanushko LA, Besednova NN, Kryzhanovsky SP. [Polysaccharides of brown algae as a means of accompanying basic therapy in patients with ischemic heart disease with dyslipidemia.] *Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal*. 2015;9(2):784–786. (In Russian).
18. Krizhanovsky SP, Geltser BI, Kuznetsova TA, Persyanova EV, Zaporozhets TS. The effectiveness of combined therapy for dyslipidemia with atorvastatin and biologically active substances from marine hydrobionts. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal*. 2017;16(2):97–102. (In Russian). doi: 10.17650/1726-9784-2017-16-2-97-102
19. Ivanushko LA, Kryzhanovsky SP. Correction cytokine status in patients with coronary heart disease dyslipidemia accompanied sulfated polysaccharide from the brown alga *Fucus evanescens*. *Zdorov'e. Meditsinskaya Ekologiya. Nauka*. 2014;(3(57)):27–28. (In Russian).
20. Besednova NN, Kryzhanovsky SP, Zvyagintseva TN, Persyanova YeV, Korneeva IA. Polysaccharides of marine algae in the correction of disorders associated with metabolic syndrome. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2019;64(3-4):59–70. (In Russian).
21. Filonova NV, Zaporozhets TS, Ermolitskaya SA, *et al.* Effect of fucoidan from *Fucus evanescens* on the parameters of cytokine status in patients with chronic hepatitis C. *Tsitokiny i Vospalenie*. 2011;10(4):105–110. (In Russian).
22. Filonova NV, Zaporozhets TS, Zvyagintseva TN. [Influence of fucoidan from *Fucus evanescens* on humoral factors of natural resistance in patients with chronic viral hepatitis C.] *Zhurnal Infektsionnoy Patologii*. 2010;17(3):203. (In Russian).
23. Zaporozhets TS, Maistrovsky KV, Rapovka VG, Ivanushko LA, Smolina TP, Gazha AK. Estimating systemic inflammatory response in patients with obliterating arterial sclerosis of lower limb arteries. *Tikhookeanskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2012;(1(47)):72–77. (In Russian).
24. Maistrovsky KV, Rapovka VG, Zaporozhets TS. [The Use of Brown Algae Polysaccharides in Complex Treatment of Obliterating Atherosclerosis of Vessels of the Lower Extremities.] *Vladivostok: Dalnauka Publ.*, 2014. (In Russian).
25. Kuznetsova TA, Zaporozhets TS, Besednova NN, *et al.* Efficiency of a new synbiotic drink in treatment of chronic diseases of gastrointestinal tract and concomitant dysbacteriosis. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2013;58(9-10):21–26. (In Russian).
26. Kuznetsova TA, Zaporozhets TS, Besednova NN, *et al.* *Method of Drug-free Therapy of Patients with Chronic Gastrointestinal Diseases*. Patent RU 2489157 C1 issued on August 10, 2013. Accessed on March 17, 2021. [https://patents.s3.yandex.net/RU2489157C1\\_20130810.pdf.html](https://patents.s3.yandex.net/RU2489157C1_20130810.pdf.html)
27. Zaporozhets TS, Kuznetsova TA, Kryzhanovsky SP, Ermakova SP, Besednova NN. [Functional Food Products Based on Seaweed Polysaccharides.] *Vladivostok: Dalnauka Publ.*, 2020. (In Russian).
28. Kuznetsova TA, Persyanova EV, Ivanushko LA. *Adjuvant*. Patent RU 2736933 issued on November 23, 2020. Accessed on March 18, 2021. [https://patents.s3.yandex.net/RU2736933C1\\_20201123.pdf](https://patents.s3.yandex.net/RU2736933C1_20201123.pdf)
29. Gazha AK, Kuznetsova TA, Smolina TP, Kokoulin MS. Biological activity of polysaccharides from sea bacteria. *Zdorov'e. Meditsinskaya Ekologiya. Nauka*. 2019;(3(79)):23–27. (In Russian). doi: 10.5281/zenodo.3559614
30. Smolina TP, Kuznetsova TA, Ivanushko LA, Gazha AK, Silchenko AS, Besednova NN. Phenotypic changes in subpopulations of human NK and NKT cells induced by sulfated polysaccharides. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2019;64(9-10):3–7. (In Russian). doi: 10.24411/0235-2990-2019-10049
31. Smolina TP, Zaporozhets TS, Besednova NN. Modification of levels of adhesion molecules expression of human innate immunity cells by glycopolymers of marine bacteria. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2015;60(3-4):37–41. (In Russian).
32. Smolina TP, Zaporozhets TS, Besednova NN. Activation of innate immunity human cells by lipopolysaccharide and extracellular polysaccharide produced by marine bacteria. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2017;62(7-8):3–7. (In Russian).
33. Krylova NV, Smolina TP, Berlizova MV, Leonova GN. Immunocorrective and antiviral activity of polysaccharide from marine bacteria against tick-borne encephalitis virus. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2019;64(11-12):16–24. (In Russian). doi: 10.1016/0235-2990-2019-64-11-12-16-24
34. Kuznetsova TA, Besednova NN, Zaporozhets TS, Smolina TP, Gazha AK, Ivanushko LA. Comparative study of immunomodulatory activity of peptides, tinrostim and thymalin. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2013;58(11-12):8–12. (In Russian).
35. Kuznetsova TA, Kinyaikin MF, Sukhanova GI, Besednova NN. Use of tinrostim for treatment of immune and hemostasis disorders as a part of combined therapy of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2010;(1):106–109. (In Russian). doi: 10.18093/0869-0189-2010-1-106-109
36. Besednova NN, Epshtein LM. [Biologically Active Food Supplement Tinrostim (Guidelines for Practitioners).] *Vladivostok: TINRO-Center Publ.*, 2007. (In Russian).
37. Kryzhanovsky SP, Yatskova MA, Golovacheva VD. Hypolipidemic effects of sea urchin-derived bioactive food additives in monotherapy and in combination with atorvastatin. *Tikhookeanskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2012;(1(47)):29–31. (In Russian).
38. Dobryakov EYu, Persyanova EV, Zaporozhets TS, Vitkovskaya DV. Application of biologically active substances from sea urchins as a means of support of treatment and prevention of diseases of the digestive system. *Zdorov'e. Meditsinskaya Ekologiya. Nauka*. 2017;(3(70)):84–87. (In Russian). doi: 10.5281/zenodo.817781
39. Kivaeva IF, Golovacheva VD, Yatskova MA, Dobryakov EYu, Kryzhanovsky SP, Lvanushko LA. Integrated chitosan and molluskam based dietary supplement as a maintenance medication for baseline therapy of gastric and duodenal ulcer. *Tikhookeanskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2009;(3):123–125. (In Russian).
40. Besednova NN, Kovalev NN, Fedyanina LN, Pozdnyakova YuM, Kryzhanovsky SP, Zaporozhets TS. [Deoxyribonucleic Acid of Pro- and Eukaryotes: Medical Aspects of Application.] *Vladivostok: Dalnauka Publ.*, 2018. (In Russian).
41. Potapova VV, Ivanushko LA, Besednova NN, *et al.* The influence of BASF from tissue and organs of marine hydrobionts on blood formation at acute radiation sickness. *Izvestiya TINRO*. 2004;139:418–425. (In Russian).
42. Besednova NN, Ivanushko LA, Zvyagintseva TN, Yelyakova LA. [Immunotropic properties of 1,3;1-6-β-D-glucans.] *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2000;45(2):37–44. (In Russian).
43. Kuznetsova TA, Besednova NN, Usov VV, Andryukov BG. Biocompatible and biodegradable wound dressings on the basis of seaweed polysaccharides (review of literature). *Vestnik Khirurgii im. I.I. Grekova*. 2020;179(4):109–115. (In Russian). doi: 10.24884/0042-4625-2020-179-4-109-115
44. Kuznetsova TA, Besednova NN, Kovalev NN, *et al.* Experimental evaluation of the effectiveness of wound dressings based on biologically active substances from marine hydrobionts. *Biologiya Morya*. 2016;42(5):387–392. (In Russian).
45. Kuznetsova TA, Besednova NN, Zaporozhets TS, Kovalev NN, Usov VV, Zemlyanoi AB. Biologically active substances from marine hydrobionts with antibacterial activity in composition of new wound dressings. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2016;61(3-4):14–18. (In Russian).
46. Kuznetsova TA, Besednova NN, Kovalev NN, *et al.* Method for preparing gel for wound and burn healing. Patent RU 2545893 issued on February 26, 2015. (In Russian). Accessed on March 17, 2021. <https://patents.google.com/patent/RU2545893C1/ru>