

Л.А. Иванушко¹, О.С. Маляренко², А.Л. Шутикова¹, Е.Л. Чайкина², С.П. Ермакова².

ВЛИЯНИЕ ФУКОИДАНА НА ПОКАЗАТЕЛИ КРОВЕТВОРЕНИЯ СУБЛЕТАЛЬНО ОБЛУЧЕННЫХ МЫШЕЙ

¹НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова, Владивосток;

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

Фукоидан представляет собой сульфатированный полисахарид, выделенный из бурой водоросли. *Fucus evanescens* обладает различными биологическими эффектами, включая антикоагулянтную, противовирусную, антиоксидантную, иммуномодулирующую и противоопухолевую активность. Целью данной работы является определение способности фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens* (FeF) восстанавливать пролиферативную функцию кроветворных органов и восстанавливать кроветворную систему сублетально облученных мышей. Было показано, что профилактические и терапевтические схемы лечения FeF (100 мг/кг массы тела) способствуют более раннему восстановлению пролиферативной функции кроветворных органов за счет значительного увеличения количества макроколоний селезенки, массы селезенки и клеточность тимуса на 9 сутки после рентгеновского облучения. Фукоидан, вводимый подкожно через час после облучения, в значительной степени способствует более раннему и полному восстановлению кроветворения у мышей, подвергшихся облучению с летальным исходом. Сульфатированный полисахарид водорослей может быть перспективным соединением в качестве средства раннего лечения острой лучевой болезни.

Ключевые слова: бурые водоросли; фукоидан; острая лучевая болезнь; эндогенные колонии; кроветворные показатели; кроветворение.

Для цитирования: Иванушко Л.А., Маляренко О.С. Шутикова А.Л., Чайкина Е.Л., Ермакова С.П. Влияние фукоидана на показатели кроветворения сублетально облученных мышей // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2019; 2(78): 45-50. DOI: 10.5281/zenodo.3262062

Для корреспонденции: Иванушко Людмила Алексеевна, e-mail: liva_57@mail.ru.

Поступила 22.06.19

Принята 05.07.19

L.A. Ivanushko¹, O.S. Malyarenko², A.L. Shutikova¹, E.L. Chaikina², S.P. Ermakova²

THE EFFECT OF FUCOIDAN ON HEMATOPOIETIC CELLS OF SUBLETHAL IRRADIATED MICE

¹G.P. Somova Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, Russia;

²G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far East Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia.

Fucoidan is a sulfated polysaccharide isolated from brown alga *Fucus evanescens*, has a variety of biological effects including anticoagulant, antiviral, antioxidant, immunomodulating, and anticancer activities. The aim of this work is to determine the ability of fucoidan from brown alga *Fucus evanescens* to restore of the proliferative function of the blood-forming organs and recover of the hematopoietic system of sub-lethally irradiated mice. It was shown that preventive and therapeutic schemes of treatment by FeF (100 mg/kg of body weight) promotes an earlier restoration of the proliferative function of the blood-forming organs through a significant increase in the number of macrocolonies of the spleens, spleen mass, and thymus cellularity on 9th day after X-ray irradiation. Fucoidan subcutaneously administered in hour after irradiation greatly contribute to an earlier and complete recovery of blood formation in sub-lethally irradiated mice. Algal sulfated polysaccharide might be promising compound as a means of early treatment of acute radiation sickness.

Key words: brown algae; fucoidan; acute radiation sickness; endogenous colonies; hematopoietic indicators; blood formation.

For citation: Ivanushko L.A., Malyarenko O.S, Shutikova A.L, Chaikina E.L., Ermakova S.P. The effect of fucoidan on hematopoietic cells of sublethal irradiated mice. *Health. Medical ecology. Science*. 2019; 2 (78): 45-50. DOI: 10.5281/zenodo.3262062

For correspondence: Ivanushko L.A., e-mail: liva_57@mail.ru.

Conflict of interests. The authors are declaring absence of conflict of interests.

Financing. This work was supported by the grant of the Russian Science Foundation No 16-14-10131 «Development of unique radioprotectors based on substance from aquatic organism of the seas of the Russian Far East».

Received 22.06.19

Accepted 05.07.19

Введение

Основное направление исследований в радиационной медицине в настоящее время направлено на поиск средств ускорения и усиления процессов пострадиационного восстановления, прежде всего в кроветворной и иммунной системе [1]. Обоснованием для выбора фукоидана послужили ранее проведенные исследования, в ходе которых было установлено, что сульфатированные полисахариды имеют низкую токсичность и обладают иммуномодулирующими, антиопухолевыми и антиинфекционными свойствами [2]. **Радиопротекторное действие фукоиданов последнее время исследуется достаточно интенсивно. Показано, что фукоиданы обладают ярко выраженным радиопротекторным действием [3].**

Ранее Tawfik et al показали, что профилактическое введение *per os* крысам фукоидана (в течении 10 дней до облучения) оказывает защитное действие на клетки кроветворной и иммунной системы после облучения, что связано с подавлением радиационно-индуцированного апоптоза в популяции эритроидных, лимфоидных и миелоидных клеток [4]. Также фукоидан подавляет свободно-радикальное окисление, индуцированное облучением [4] и, являясь антиоксидантом, защищает внешние оболочки иммунных клеток и клеток крови [5]. Однако в исследованиях часто используются фу- коиданы с неустановленной структурой, что снижает значимость полученных авторами результатов изучения их биологического действия.

Целью данного исследования является изучение влияния структурно-охарактеризованного фукоидана из *F. evanescens* на восстановления радиационно-индуцированной гемопоэтической супрессии в постлучевом периоде у облученных мышей.

Материалы и методы

Исследуемые препараты

В работе использовали фукоидан с молекулярной массой 130-430 кДа, выделенный из бурой водоросли *Fucus evanescens* (FeF). Структура FeF была установлена в ТИБОХ ДВО РАН после интерпретации 1D и 2D спектров 1H и 13C-ЯМР продуктов его десульфатирования, дезацетилирования и метилирования. Фукоидан из бурой водоросли *Fucus evanescens* состоит из 1—*3- и 1—4-связанных остатков α-L-фукозы. Полисахарид сульфатирован главным образом по C2 и в меньшей степени по C4. Ацетильные группы занимают свободное положение при C4. Фукоидан содержит минорные остатки моносахаридов, такие как галактоза и ксилоза, молярное соотношение которых составило

Fuc:Gal:Xyl:0^Δ3^Δ 1:0,03:0,01:1,2 соответственно [2, 6, 7].

Животные

Эксперименты проводились на мышах-самцах линии C57BL/6 массой 18-20 г, содержавшихся в стандартных условиях вивария на стандартном рационе. Работа выполнена с соблюдением правил и международных

рекомендаций Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986). Все животные путем случайной выборки были разделены на 4 группы. В каждой экспериментальной группе было по 6 животных. Перед опытами мыши находились на карантине в течение 2 недель.

Необлученным животным вводили только физиологический раствор (физраствор) однократно подкожно - 1 группа; животным контроля облучения вводили физраствор однократно подкожно - 2 группа. Животным опытных групп вводили однократно подкожно FeF в дозе 100 мг/кг в 0,5 мл физраствора за 24 часа до облучения (профилактическая схема) - 3 группа или через 1 час после облучения (лечебная схема) - 4 группа.

Облучение животных

Мышей облучали однократно рентгеновским излучением в дозе 7 Гр с использованием системы для рентгеновского облучения XPERT 80 (KUB Technologies, Inc, Milford, CT, USA) при мощности дозы 0,36 Гр/мин, напряжении 50 кВ, силе тока 1 мА.

Определение количества эндогенных колониеобразующих единиц в селезенке (КОЕс).

С этой целью применяли метод J. Till и E.A. McCulloch эндогенных селезеночных колоний [8]. Мышей линии C57BL/6 облучали однократно в дозе 7 Гр. Мышам опытных групп FeF вводили за 24 часа до облучения или через 1 час после облучения однократно подкожно в дозе 100 мг/кг. На 9 сутки после облучения животных выводили из опыта с использованием эфирного наркоза, извлекали селезенки, фиксировали в растворе Карнуа без хлороформа: спирт (96%) - 3 части и ледяная уксусная кислота - 1 часть, а затем подсчитывали число макроскопически видимых на поверхности селезенки колоний. Параллельно подсчитывали количество лейкоцитов периферической крови, измеряли массу селезенки и тимуса, определяли количество ядродержащих (ЯСК) клеток тимуса во всех экспериментальных группах. Для этого селезенку и тимус извлекали, взвешивали, затем гомогенизировали в физиологическом растворе, фильтровали через капроновый фильтр и подсчитывали количество ядродержащих клеток (ЯСК) в камере Горяева.

Определение влияния FeF на динамику восстановления показателей гемопоэза при ОЛБ

Мышей линии C57BL/6 облучали однократно в дозе 7 Гр, через 1 час после облучения животным опытных групп вводили FeF однократно подкожно в дозе 100 мг/ кг в 0,5 мл физраствора. Мыши контрольной группы получали только эквивалентное количество физраствора. Животных умерщвляли на 1, 5, 15, 23 и 30 сутки после облучения, подсчитывали количество лейкоцитов периферической крови, содержание ЯСК тимуса и параллельно исследовали действие FeF на динамику массы и клеточности лимфоидных органов (тимуса и селезенки).

Для этого селезенку и тимус извлекали, взвешивали, затем гомогенизировали, фильтровали через капроновый фильтр и подсчитывали количество ядросодержащих клеток (ЯСК) в камере Горяева.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программы «Statistica-10». Для всех данных были подсчитаны средние арифметические значения и их стандартные отклонения ($M \pm m$). Для определения значимости межгрупповых различий был использован односторонний анализ дисперсии (ANOVA). Уровень статистической значимости был установлен при $p < 0,05$.

Полученные результаты

На табл. 1 показано, что в условии профилактического введения FeF (за 24 ч до радиационного воздействия) количество эндогенных КОЕс в 3,9 раза превышало показатели контрольной группы. При введении через 1 час после облучения (лечебная схема) FeF предотвращал снижение количества эндогенных КОЕс-С9 в 5,8 раза.

Масса селезенки во всех группах облучения на 9 сутки статистически значимо не отличалась от этого показателя у необлученных мышей, но как при профилактической, так и при лечебной схеме введения FeF достоверно превышала таковую в группе контроля облучения. Масса тимуса во всех исследуемых группах на 9 сутки оставалась на уровне интактного контроля. Количество тимоцитов в группе животных, облученных в дозе 7 Гр и не получивших FeF было значимо ниже необлученного контроля (1,5 раза). Профилактическое и лечебное применение приводило к статистически значимому восстановлению клеточности тимуса в сравнении с облученным контролем. Общее количество лейкоцитов периферической крови на 9 сутки после облучения во всех опытных группах было ниже необлученного контроля в 2,3-5 раза. Только при лечебной схеме применения FeF общее количество лейкоцитов было в 2 раза выше облученного контроля.

Таблица 1

Влияние FeF на показатели кроветворения мышей, облученных в дозе 7 Гр на 9 сутки после облучения

Показатель	Условия эксперимента			
	Необлученные контроль (1 гр.)	Контроль облучения (2 гр.)	FeF за 24 ч до облучения (3 гр.)	FeF через 1 ч после облучения (4 гр.)
Эндогенные КОЕс		5,4±1,5	21±5,6*	36,1±6,6*
Масса селезенки (мг)	77,6±8,5	62,2±6,5	84,4±4,9*	86,2±8,6*
Масса тимуса (мг)	56,6±7,2	50,2±3,3	47,4±5,3	47,2±7,1
Клеточность тимуса (10^6)	106,5±19,4	71,25±6,3#	95,5±12,1*	88,5±8*
Кол-во L периферической крови ($10^9/л$)	4,5±1,5	0,9±0,2#	1,1±0,1#	2,0±0,62*#

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с облученным контролем; # $p < 0,05$ в сравнении с необлученным контролем

Представленные результаты свидетельствуют о том, что FeF при профилактическом и лечебном применении способствует более раннему восстановлению пролиферативной функции кроветворных органов, что подтверждается на 9 сутки значительным увеличением числа макроколоний на селезенках, массы селезенки, клеточности тимуса. Более высокую противолучевую активность по показателям эндогенного колониеобразования и количества лейкоцитов периферической крови FeF показал при лечебной схеме применения.

В следующей серии экспериментов проведено изучение влияния FeF, как средства раннего лечения, на пострadiационную динамику восстановления количества лейкоцитов периферической крови, массы и клеточности лимфоидных органов мышей.

Через сутки после облучения отмечалось выраженное снижение общего количества лейкоцитов периферической крови у облученных мышей в сравнении с необлученным контролем (табл. 2). При этом выраженность лейкопении у мышей контрольной группы была большей (до 5.2%), чем у животных, леченых FeF через 1 час после облучения

(до 10%). На 5 сутки после облучения наблюдался незначительный подъем количества лейкоцитов периферической крови мышей как в контроле облучения, так и в группе облученных и получивших FeF. На 15 сутки количество лейкоцитов в контрольной группе восстанавливалось до 26%, в группе животных, получивших FeF - до 38,5% ($p < 0,05$). На 23 сутки после облучения общее количество лейкоцитов периферической крови в группе мышей, получавших FeF восстанавливалось до уровня необлученного контроля и оставалось на этом уровне до окончания наблюдения (30 сут.), в то время как в контроле облучения на 23 сутки сохранялась лейкопения на уровне 32% от исходных показателей. К 30 суткам наблюдения количество лейкоцитов периферической крови облученных и не получавших FeF животных значительно возросло (до 168%), что может быть отражением развития инфекционных осложнений в данной группе животных (табл. 2).

Таблица 2

Динамика восстановления общего числа лейкоцитов (Л) в периферической крови мышей, подвергнувшихся однократному рентгеновскому облучению в дозе 7 Гр при лечебном (через 1 ч) применении FeF в дозе 100 мг/кг

Условия эксперимента	Сроки исследования, сутки				
	1	5	15	23	30
Необлученный контроль, Л x 10 ⁹ /л	5,81±1,16				
Контроль облучения, Л x 10 ⁹ /л	0,3± 0,05#	0,675 ±0,14#	1,5 ±0,25#	1,85± 0,83#	9,75± 2,44#
Облучение + FeF	0,53± 0,15*#	0,65 ±0,177#	2,0± 0,3*#	5,07± 2,76*	5,69± 2,49*

Примечание: *p<0,05 в сравнении с облученным контролем; #p<0,05 в сравнении с необлученным контролем

Как показано в табл. 3, через сутки после облучения масса селезенки мышей в контроле облучения и группе облученных и леченых FeF уменьшалась незначительно (до 69,4% и 70% соответственно). На 5-е сутки у облученных мышей масса органа уменьшилась до 48%, мышей, получивших FeF - до 62,3% (p<0,05 табл. 3). В последующие сроки исследования - на 15, 23 и 30 сутки - во всех группах наблюдалось восстановление массы органа, более выраженное у животных, леченых FeF (табл. 3).

Таблица 3

Динамика восстановления массы селезенки (мг) мышей, подвернувшихся однократному рентгеновскому облучению в дозе 7 Гр при лечебном (через 1 ч) применении FeF в дозе 100 мг/кг

Условия эксперимента	Сроки исследования, сутки				
	1	5	15	23	30
Необлученный контроль	60,4±6,86				
Контроль облучения	39,2± 6,24#	29± 1,26#	75 ±9,2	74,1 ±14,66	82.5±12.2
Облучение+ FeF	42,2± 9,11#	37 ±3,35*#	85,2 ±3,7*	119,4 ±36,2*#	122,0± 29,3*#

Примечание: *p<0,05 в сравнении с облученным контролем; #p<0,05 в сравнении с необлученным контролем

Содержание спленоцитов у облученных мышей через сутки после облучения значительно уменьшалось - до 30,3% от исходного уровня, у животных, получивших FeF это значение было несколько выше (39,4%). На 5-и сутки количество ЯСК селезенки в группе облученного контроля составило - 28,8%, в группе животных, леченых FeF - 29,8% от исходных величин (табл.4). В последующие сроки исследования - на 15, 23 и 30 сутки - отмечалось восстановление клеточности селезенки во всех группах, однако, у животных опытных групп эти значения статистически значимо преобладали над аналогичными в контрольной группе (табл.4).

Таблица 4

Динамика восстановления клеточности селезенки (10⁶) мышей, подвернувшихся однократному рентгеновскому облучению в дозе 7 Гр при лечебном (через 1 ч) применении FeF в дозе 100 мг/кг

Условия эксперимента	Сроки исследования (сутки)				
	1	5	15	23	30
Необлученный контроль	139 ±10,47				
Контроль облучения	42,125±8,2#	40± 6,89#	126,87 ±11,7	132,5± 48,21	129,7±31,4
Облучение+ FeF	54,75 ±10,4 *#	41,37± 16,55#	131± 7,9	195,6±29,26*#	189,3±41,2*#

Примечание: *p<0,05 в сравнении с облученным контролем; #p<0,05 в сравнении с необлученным контролем

Как видно из табл. 5, через сутки после облучения масса тимуса снижалась у мышей контрольной группы до 65,9%, в опытной группе наблюдалось незначительное снижение массы тимуса (до 82,5%). Восстановление массы тимуса регистрировалось на 15 сутки. На 23 сут

наблюдалось снижение массы тимуса в обеих группах с последующей тенденцией к восстановлению к 30 сут. Показатели у животных опытной группы эти значения статистически значимо преобладали над аналогичными в контрольной группе (табл.5).

Таблица 5

Динамика восстановления массы тимуса (мг) мышей, подвернувшихся однократному рентгеновскому облучению в дозе 7 Гр при лечебном (через 1 ч) применении FeF в дозе 100 мг/кг

Условия эксперимента	Сроки исследования (сутки)				
	1	5	15	23	30
Необлученный контроль	51± 5,4				
Контроль облучения	33,6 ±5,85#	36,6± 4,5#	43 ±7,28	14,2± 2,31#	18,68± 2,71#
Облучение+ FeF	45± 4,77*	32,6± 3,14#	65,2± 4,5*#	23,4 ±7,86*#	46± 2,18*

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с облученным контролем; # $p < 0,05$ в сравнении с необлученным контролем

В табл. 6 показано, что уже в первые сутки после облучения отмечалось резкое снижение количества тимоцитов как в группе контроля облучения, так и в группе мышей, облученных и леченых FeF по сравнению с необлученным контролем (до 20,9% и 40,3% соответственно, $p < 0,05$). Клеточность тимуса в группе контроля облучения на 5 сутки не изменялась в сравнении с предыдущим показателем, в опытной группе количество тимоцитов снизилось до 24%.

Восстановление количества тимоцитов у животных получивших FeF отмечено к 15 суткам наблюдения, в то время как у мышей контрольной группы этот показатель составил 50,8%. На 23 сутки отмечалось снижение количества тимоцитов в обеих группах, с последующим повышением к 30 суткам. Количество ЯСК в течение всех сроков наблюдения в опытной группе превышало таковые показатели контрольной группы (табл. 6).

Динамика восстановления клеточности тимуса (10^6) у мышей, подвернувшихся однократному рентгеновскому облучению в дозе 7 Гр при лечебном (через 1 ч) применении FeF в дозе 100 мг/кг

Таблица 6

Условия эксперимента	Сроки исследования (сутки)				
	1	5	15	23	30
Необлученный контроль	107,5± 22,15				
Контроль облучения	22,5 ±4,37#	22,75± 7,61#	54,62 ±21,82#	12,07± 2,54#	28,9±6,4#
Облучение+ FeF	43,37± 13,24*#	25,25 ±7,61#	155,5±39,47*	30,62± 6,65*#	60,62± 6,65*#

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с облученным контролем; # $p < 0,05$ в сравнении с необлученным контролем

Обсуждение

Зависимость тяжести и исхода острой лучевой болезни связана с характером лучевого поражения стволовых клеточных популяций критических тканей и систем организма. Ближайшим последствием радиационных повреждений является клеточное опустошение критических органов. Гемопозитические стволовые клетки и самые ранние коммитированные предшественники гемопоэза отличаются максимальной радиочувствительностью и гибнут в первые часы и сутки после облучения [9]. Известно, что лейкопения, тромбоцитопения и эритропения развиваются у животных в результате облучения, что приводит к смерти. Решающим моментом для положительного исхода лучевой болезни является скорость восстановления супрессированного кроветворения, зависящая от глубины первичного опустошения указанных популяций и выбора эффективного лечения, направленного на восстановление

процессов постлучевой репарации.

Установлено, что у животных, получавших фукои до облучения, показатели кроветворной системы улучшались. Авторы предполагают, что это возможно в результате проявления антиоксидантных свойств фукоидана. Другие группы исследователей также приходят к выводу, что фукоидан, являясь антиоксидантом, защищает внешнюю мембрану иммунных клеток и клеток крови от свободнорадикального окисления, вызванного облучением [4,5].

Заключение

Представленные результаты свидетельствуют о том, что фукоидан, выделенный из бурой водоросли *Fucus evanescens* с установленной структурой при профилактическом и лечебном применении способствует более раннему восстановлению пролиферативной функции кроветворных органов, что подтверждается на 9 сутки значительным увеличением числа макроколоний на се-

лезенках; FeF введенный однократно подкожно через 1 час после облучения в дозе 100 мг/кг, **способствует более раннему и полному восстановлению кроветворения у сублетально облученных мышей и, является перспективным препаратом в плане дальнейшего изучения его как средства раннего лечения острой лучевой болезни (ОЛБ).**

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 16-14-10131 «Разработка уникальных радиопротекторов на основе веществ из гидробионтов морей Дальнего востока России».

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.Е., Рождественский Л.М. Аналитический обзор схем лечения острой лучевой болезни, используемых в эксперименте и клинике. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2008; 48(3); 287-302.
2. Беседнова Н.Н., Звягинцева Т.Н. Фукоиданы - сульфатированные полисахариды бурых водорослей. Структура, ферментативная трансформация и биологические свойства. Владивосток: Дальнаука; 2014; 380 с.
3. Lee J., Kim J., Moon C., Kim S., Hyun J., Park J., Shin T. Radioprotective effects of fucoidan in mice treated with total body irradiation. *Phytother. Res.* 2008; 22; 1677-1681. DOI: 10.1002/ptr.2562.
4. Tawfik S.S., Salama S.F., Salama S.F.. Preventive Efficacy of Fucoidan in Rats Exposed to γ -Rays. *J of Radiat Res and Appl Scien*, 2011; 4 (1B):233-244.
5. Kim H.J., Kim M.H., Byon Y.Y., et al. Radioprotective effects of an acidic polysaccharide of Panax ginseng on bone marrow cells. *J Vet Sci*, 2007; 8: 39-44. DOI: 10.4142/jvs.2007.8.1.39.
6. Anastuyuk S.D., Shevchenko N.M., Dmitrenok P.S., Zvyagintseva T.N. Structural similarities of fucoidans from brown algae *Silvetia babingtonii* and *Fucus evanescens*, determined by tandem MALDI-TOF mass spectrometry. *Carbohydr Res.* 2012; 358: 78-81. DOI: 10.1016/j.carres.2012.06.015.
7. Anastuyuk S.D., Shevchenko N.M., Nazarenko E.L., Dmitrenok P.S., Zvyagintseva T.N. Structural analysis of a fucoidan from the brown alga *Fucus evanescens* by MALDI-TOF and tandem ESI mass spectrometry. *Carbohydr Res.* 2009; 344(6): 779-787. DOI: 10.1016/j.carres.2009.01.023.
8. Till J.E., McCulloch E.A. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiat Res.* 1961; 14: 213-222.
9. Конопляников А.Г. Радиобиология стволовых клеток. - М: Энергоатомиздат; 1984; 119.

Сведения об авторах

Иванушко Людмила Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П.Сомова, 690087; г. Владивосток, ул. Сельская, 1; e-mail: liva_57@mail.ru;

Маляренко Олеся Сергеевна, к.х.н., научный сотрудник; Тихоокеанский институт биоорганической химии им Г.Б. Елякова Дальневосточного отделения Российской академии наук; 690022, проспект 100 лет Владивостока, 159; malyarenko.os@gmail.com;

Шутикова Анна Леонидовна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории клещевого энцефалита НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П.Сомова, г. Владивосток, ул. Сельская, 1;

Чайкина Елена Леонидовна, научный сотрудник; Тихоокеанский институт биоорганической химии им Г.Б. Елякова Дальневосточного отделения Российской академии наук; 690022, проспект 100 лет Владивостока, 159; chaykina@list.ru;

Ермакова Светлана Павловна, Svetlana P. Ermakova, д.х.н., ведущий научный сотрудник; Тихоокеанский институт биоорганической химии им Г.Б. Елякова ДВО РАН; 690022, проспект 100-летия Владивостока, 159; e-mail: ermakova@pivoc.dvo.ru