

Научная статья

УДК 582.272(612.112.3)

DOI 10.46845/1997-3071-2023-71-38-55

**Модуляция фагоцитарной активности нейтрофилов водными экстрактами
Arthrothamnus bifidus и *Laminaria repens* (Laminariales, Ochrophyta)**

Ольга Валентиновна Перервенко¹, Нина Григорьевна Ключкова²

¹Филиал № 2 ФГКУ «1477 Военно-морской клинический госпиталь» Министерства обороны РФ, г. Петропавловск-Камчатский, Россия

²Камчатский филиал Тихоокеанского института географии ДВО РАН, г. Петропавловск-Камчатский, Россия

¹perervenko2014@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5453-2067> / SPIN-код: 2914-3008; Autor ID: 551049

²ninakl@mail.ru. SPIN-код: 4701-2618; Author ID: 344281; Scopus ID: 6602583957.

Аннотация. Обсуждаются изменения неспецифической резистентности иммунитета у 25 человек до и после воздействия на их кровь *in vitro* низкоконцентрированных праймирующих растворов (НПР), полученных из водных экстрактов камчатских ламинариевых водорослей *Arthrothamnus bifidus* и *Laminaria repens*. Пробы их крови активировали НПР дважды: в начале эксперимента и после тридцатидневного ежедневного употребления *per os* водорослевого геля, полученного из *Hedophyllum bongardianum*. Иммуномодулирующий эффект оценивали по фагоцитарной активности нейтрофилов, фагоцитарному числу, абсолютному фагоцитарному показателю и сумме фагоцитоза. Показано, что вещества, содержащиеся в альгогеле в доступной форме, способны проникать из желудочно-кишечного тракта в кровеносное русло, где под их влиянием нормализуется лейкоцитарный профиль крови. Концентрация НПР 0,25 % неэффективна, но при 5 % и выше наблюдалась супрессия фагоцитоза. НПР 0,5; 1 и 2 %, особенно из двухлетних образцов *A. bifidus* и *L. repens*, оказали на нейтрофилы наибольшее праймирующее воздействие и дополнительно инактивировали бактерии во внеклеточной среде. НПР из *L. repens* индуцировали процессы внеклеточной дегрануляции, а из *A. bifidus* – вели к формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек. Результаты исследования показали, что изученные виды могут служить сырьем для получения БАДов с иммуномодулирующим действием.

Ключевые слова: *Arthrothamnus bifidus*, *Laminaria repens*, экстракты, праймирование, фагоцитарная активность, дегрануляция нейтрофилов, нейтрофильные внеклеточные ловушки.

Для цитирования: Перервенко О. В., Ключкова Н. Г. Модуляция фагоцитарной активности нейтрофилов водными экстрактами *Arthrothamnus bifidus* и *Laminaria repens* (Laminariales, Ochrophyta) // Известия КГТУ. 2023. № 71. С. 38-55. DOI 10.46845/1997-3071-2023-71-38-55

Original article

Modulation of phagocytic activity of neutrophils with aqueous extracts of *Arthrothamnus bifidus* and *Laminaria repens* (Laminariales, Ochrophyta)

Olga V. Perervenko¹, Nina G. Klochkova²

¹Branch No. 2 of FGKU "1477 Naval Clinical Hospital" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Petropavlovsk-Kamchatsky, Russia

²Kamchatka Branch of the Pacific Institute of Geography (KF TIG) FEB RAS, Petropavlovsk-Kamchatsky, Russia

¹perervenko2014@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5453-2067> / SPIN-код: 2914-3008; Autor ID: 551049

²ninakl@mail.ru. SPIN-код: 4701-2618; Author ID: 344281; Scopus ID: 6602583957.

Changes in nonspecific immune resistance of 25 persons before and after exposure on their blood *in vitro* by low-concentration priming solutions (LPS) obtained from aqueous extracts of Kamchatka's laminariacean algae *Arthrothamnus bifidus* and *Laminaria repens* are discussed. Their blood samples have been activated by HPR twice: at the beginning of the experiment and after thirty days of daily oral using of algalgel obtained from *Hedophyllum bongardianum*. The immunomodulatory effect was assessed by the phagocytic activity of neutrophils, phagocytic number, absolute phagocytic index and the amount of phagocytosis. It has been shown that the substances contained in algalgel in an accessible form are able to soak from the gastrointestinal tract into the bloodstream and have a normalizing effect on the leukocyte profile of the blood. The LPS concentration of 0.25% was ineffective; at the concentration of 5% and higher, suppression of phagocytosis was observed. LPS 0.5, 1 and 2%, especially from two-year-old samples of *A. bifidus* and *L. repens*, had the greatest priming effect on neutrophils and was complemented by inactivation of bacteria in the extracellular environment. LPS from *L. repens* induced extracellular degranulation processes, and those from *A. bifidus* led to the formation of neutrophil extracellular traps. The results of our study showed that the investigated species can be raw materials for the production of dietary supplements with an immunomodulating effect.

Keywords: *Arthrothamnus bifidus*, *Laminaria repens*, extracts, priming, phagocytic activity, neutrophil degranulation, neutrophil extracellular traps.

For citation: Perervenko O. V., Klochkova N. G. Modulation of phagocytic activity of neutrophils with aqueous extracts of *Arthrothamnus bifidus* and *Laminaria repens* (Laminariales, Ochrophyta). *Izvestia KGTU = KSTU News*. 2023; (71):38-55. (In Russ). DOI 10.46845/1997-3071-2023-71-38-55

ВВЕДЕНИЕ

Многие болезнетворные агенты, вызывающие инфекционные заболевания, способны к модификации, поэтому часто демонстрируют высокую устойчивость к антибиотикам. В таких случаях для повышения врожденного и адаптивного иммунитета человека клинически оправдано использование природных иммуностимуляторов – веществ, активизирующих (праймирующих) деятельность обеспечивающих его клеток. В крови человека эту функцию, как известно, выполняют специальные фагоцитарные клетки – нейтрофилы. Среди многих известных иммуностимуляторов не последнее место принадлежит соединениям, содержащимся в морских бурых водорослях [1–3].

О лечебно-профилактических свойствах бурых ламинариевых водорослей известно с давних времен. В медицинской практике и лабораторных экспериментах с животными и культурами клеток используют выделенные в чистом виде альгиновые кислоты и их соли, фукоидан, ламинаран, фенольные и другие соединения [4–9]. Терапевтический эффект изучается и при употреблении бурых водорослей в качестве продуктов питания, БАДов, водорослевых гелей, для получения которых применяют низкотемпературный химический гидролиз или определенное физическое или физико-химическое воздействие, приводящее к разрушению клеточных оболочек, содержащих альгиновый матрикс. Особая ценность водорослевых гелей определяется сохранением в них в нативной биодоступной форме биоактивных органических и минеральных компонентов.

Среди дальневосточных бурых водорослей для медико-биологических исследований до сих пор привлекались виды, произрастающие в теплоумеренной зоне. Камчатские виды в данном ключе не рассматривались, поэтому данная работа призвана восполнить недостающие сведения. Необходимо определить возможности практического использования камчатских ламинариевых в качестве адаптогенов и иммуномодуляторов. Результаты, полученные по другим видам водорослей, частично опубликованы [10]. В настоящей статье обсуждается эффект праймирования фагоцитов крови в экспериментах *in vitro* водными экстрактами из разновозрастных представителей камчатских ламинариевых водорослей артротамнус раздвоенный (*Arthrothamnus bifidus* (Gmelin) Ruprecht) и ламинария ползучая (*Laminaria repens*) до и после приема участниками эксперимента водорослевого геля. Отметим, что до самого последнего времени *L. repens* в тихоокеанской альгофлоре была известна как *L. longipes* [11, с. 156].

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для определения иммуномодулирующей способности водорослевых препаратов были использованы водные экстракты из одно- и двухлетних представителей *A. bifidus* и *L. repens*, а также водорослевый гель, полученный из *Hedophyllum bongardianum* (Postels et Ruprecht) Yendo по технологии, описанной в работе Т. А. Ключковой и Н. С. Салтановой (2020) [12]. Указанные виды были собраны 20.08.2019 г. в поясе ламинариевых водорослей у открытого прибойного побережья на глубине 4 м в Авачинском заливе (Юго-Восточная Камчатка).

Для получения водорослевых экстрактов использовали пластинчатую часть слоевищ. Измельченные пластины смешивали с дистиллированной водой в соот-

ношении 1:1,5. Возраст образцов определяли с помощью регистрирующих структур: количества дихотомических разветвлений черешков у *A. bifidus* (рис. 1.1) и количества перетяжек пластин у *L. repens* (рис. 1.2). Экстрагирование вели в термостате в течение 36 часов при температуре 40 °С. Небольшие порции профильтрованных исходных экстрактов разбавляли физраствором до концентраций 0,25; 0,5; 1; 2; 5; 10; 15 % и таким образом готовили из них низкоконцентрированные праймирующие растворы (НПР) = (LPS англ.), которые далее использовали для активации фагоцитарной функции нейтрофилов. В общей сложности было приготовлено 28 НПР: по 7 из одно- и двулетних слоевищ *A. bifidus* и по 7 из одно- и двулетних слоевищ *L. repens*. Их хранили в холодильнике при температуре 4 °С в бутылках из темного стекла.

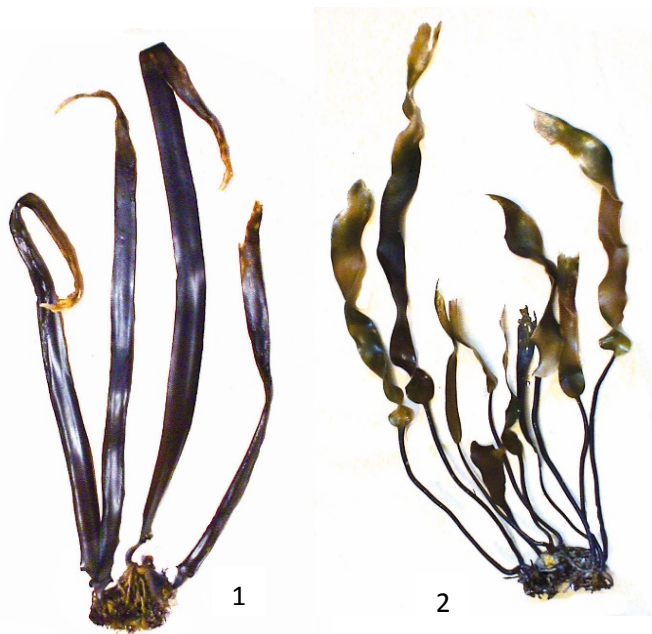


Рис. 1. Виды, использованные для получения экстрактов:
1 – *Arthrothamnus bifidus*, 2 – *Laminaria longipes*

Fig. 1. Species for obtaining extracts: 1 – *Arthrothamnus bifidus*, 2 – *Laminaria repens*

В описываемом эксперименте приняли участие 25 сотрудников Филиала № 2 военно-морского клинического госпиталя МО РФ: 8 мужчин и 17 женщин разного возраста. Он должен был показать влияние на нейтрофилы НПР из разновозрастных образцов разных видов водорослей и влияние концентрации НПР на эффективность праймирования. Кроме этого, предполагалось определить влияние на активацию нейтрофилов водорослевой пищевой добавки – геля из *H. bongardianum*. Кровь у участников эксперимента для определения процентного содержания в ней форменных элементов бралась дважды: в самом начале и после 30 дней ежедневного приема ими геля по 5 г три раза в день во время еды. Количество лейкоцитов в периферической крови и лейкоцитарную формулу определяли с помощью стандартных методов.

Венозную кровь участников эксперимента до и после приема геля алиquotировали по 250 мкл в 30 пробирок типа эппендорф. Две из них использовали в качестве контрольных проб, в остальные с помощью специального дозатора добавляли по 2,5 мкл разных НПР, а в контрольные пробы в том же объеме – физраствор. Сразу после этого пробы крови помещали на шейкирующее устройство и ставили его в термостат при температуре 37 °С на 30 мин. Затем в каждый эппендорф добавляли по 125 мкл раствора суточной культуры бактерии штамма ВКПМ

B-8172 *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Титрование раствора проводили с применением бактериального стандарта мутности $1 \cdot 10^8$ КОЕ/мл по McFarland, изготовленного государственным НИИ стандартизации и контроля биологических препаратов им. Л. А. Тарасевича. Шейкирующее устройство с пробирками вновь помещали на 30 мин в термостат с той же температурой (37 °C). Используя общепринятую методику, из каждой пробы готовили 2 мазка, окрашивали их по Романовскому-Гимзе и изучали под микроскопом «Leica DM500» с использованием объектива «Plan100x/1.25 Oil». Изучение препарата завершали после нахождения в 100 нейтрофилах количества поглощенных бактерий. В общей сложности в ходе исследования было изучено около 10 тыс. гематологических препаратов.

Функцию фагоцитоза оценивали по фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), фагоцитарному числу (ФЧ), абсолютному фагоцитарному показателю (АФП) [13, 14], а также по сумме фагоцитоза (СФ) как сложение всех активных нейтрофилов с применением повышающих коэффициентов к группам наиболее активных клеток. Напомним, что ФАН показывает процент в изученной пробе клеток, заглотивших бактерии, второй – ФЧ – среднее количество поглощенных ими бактерий, показатель АФП представляет собой произведение четырех величин (общего количества лейкоцитов, количества нейтрофилов, ФАН и ФЧ), деленное на 10 000. Два первых значения брали из клинических анализов крови участников эксперимента.

Статистическую обработку данных вели с использованием программы компьютерного анализа «Statistica. ver. 10.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

A. bifidus и *L. repens* широко распространены в Северо-Западной Пацифике. В некоторых холодоумеренных районах они образуют значительные запасы и могут служить объектами водорослевого промысла. Это послужило причиной их выбора для настоящего исследования. *A. bifidus* встречается у Восточной Камчатки от зал. Озерной до мыса Лопатка, у Западной – от мыса Лопатка до зал. Камбальный. Вдоль Курильской гряды он распространен от о. Шумшу до о. Шикотан и Малых Курил. Индивидуальная масса его пластин может достигать 0,9 кг, а максимальная плотность поселения – 20 экз./м². У Северных Курил она увеличивается до 68 экз./м², у Южных Курил составляет 48 экз./м². Удельная биомасса вида у островов Парамушир, Шумшу, Атласова изменяется от 11,5 до 50 кг/м² [15], у Южных и Малых Курил не превышает 48 кг/м² [16].

Местом массового развития *L. repens* являются Восточная Камчатка, Командоры и Средние Курилы. Южная граница ее распространения – о. Кетой, северная – зал. Корфа. В Беринговом море на глубинах 12–17 м удельная биомасса *L. repens* составляла 5,6 кг/м² [17]. У Юго-Восточной Камчатки на глубине 0,5–2,5 м вид формирует заросли с плотностью 30–40 экз./м² и удельной биомассой до 36 кг/м². У южной оконечности Западной Камчатки *L. repens* встречается от нижнего горизонта литорали до 4 м, у нуля глубины образует 80–100 %-е проективное покрытие и удельную биомассу 3–5 кг/м² [18]. На Командорских островах максимальная удельная биомасса вида достигала 36 кг/м² и в среднем составляла 5,8 кг/м² [19]. Наибольшая плотность зарослей *L. repens* – 440 экз./м² – зарегистрирована у о. Парамушир, у о. Шумшу она – 267 экз./м² и о. Атласова – 56 экз./м² [15].

Общие запасы обоих видов в российских дальневосточных морях оцениваются в 350–500 тыс. т, для *A. bifidus* 100–150 тыс. тонн и для *L. repens* 250–350 тыс. т. [20].

Из 25 участников эксперимента до его конца по разным причинам дошли только 16 человек. В связи с этим среднестатистические данные по содержанию в пробах крови лейкоцитов были получены для соответствующего количества лиц: 25 на начальном этапе и 16 – на конечном. Изменения показателей лейкоцитарной формулы участников эксперимента до и после приема альгогеля показаны в табл. 1.

Таблица 1. Относительное (%) содержание лейкоцитов в крови участников эксперимента в его начале и после ежедневного тридцатидневного приема *per os* водорослевого геля из *Hedophyllum bongardianum*

Table 1. Relative (%) content of leukocytes in the blood of individuals who took part in the experiments, at their beginning and after a daily thirty-day intake *per os* of the algal gel from *Hedophyllum bongardianum*

Этап эксперимента	Лимфоциты	Нейтрофилы палочко-ядерные	Нейтрофилы сегменто-ядерные	Моноциты	Эозинофилы	Базофилы
Начало	19,6 ± 1,8	7,3 ± 0,6	54,1 ± 5,3	10,2 ± 0,9	7,1 ± 0,7	1,7 ± 1,0
Конец	27,4 ± 2,5	4,1 ± 0,4	56,3 ± 5,1	7,6 ± 0,6	3,9 ± 0,3	0,7 ± 0,5
Границы нормы	19-37	1-5	47-72	2-10	1-5	0.1-1

Ее анализ показывает, что в начале эксперимента относительное содержание лимфоцитов в пробах крови было близко к нижней границе нормы. Для всех остальных типов лейкоцитов, кроме сегментоядерных нейтрофилов, оно превышало их нормативные значения. Таким образом, состояние лейкоцитарного звена у обследованных лиц квалифицировалось как эозино- и базофилия и характеризовалось как напряженное. Средние показатели лейкоцитарной формулы у лиц, дошедших до конца эксперимента, как видно из табл. 1, заметно изменились. В ней нормализовалось содержание моноцитов, эозинофилов и базофилов, увеличилось количество лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов и стало меньше палочкоядерных нейтрофилов.

Проведенное исследование, таким образом, продемонстрировало, что водорослевый гель даже в небольшой дозе (15 г в сутки) оказал заметное благотворное влияние на иммунитет обследованных лиц. Показатели неспецифической резистентности к концу эксперимента заметно улучшились (табл. 2). В ней представлены средние показатели ФАН, ФЧ и СФ. Их значения в конце эксперимента были приняты за 100 %, а начальные показаны как доля от 100 %. Из таблицы видно, что альгогель оказал заметное действие на функциональную активность

нейтрофилов и усилил их поглотительную способность. Так, увеличение ФАН составило 32 %, ФЧ –10 %, СФ –14 %.

Таблица 2. Фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН, %), фагоцитарное число (ФЧ, ед.) и сумма фагоцитоза (СФ, ед.) у участников эксперимента в его начале и конце, после тридцатидневного приема *per os* водорослевого геля из *Hedophyllum bongardianum*, выраженные в относительных (%) показателях

Table 2. Phagocytic activity of neutrophils (PAN), phagocytic number (PN) and the sum of phagocytosis (SP) of the persons taking part in the experiments, at their beginning and after a daily thirty-day intake *per os* of the algalgel from *Hedophyllum bongardianum* expressed in relative (%) terms

Этап эксперимента	ФАН, %	ФЧ, ед.	СФ, ед.
Начальный, до приема водорослевого геля	68	90	86
После тридцатидневного приема водорослевого геля	100*	100*	100*

*Примечание. Максимальные значения показателей, принятые за 100 %

*Note. The maximum values of the indicators taken as 100 %

Эксперименты с пробами крови должны были выявить эффективность воздействия НПП из разных видов и влияние на активность фагоцитоза их разных концентраций: 0,25; 0,5; 1 и 2,5; 10 и 15 %. Тестирование растворов показало, что на концентрацию 0,25 % нейтрофилы не реагируют, концентрации 5 % и выше приводят к супрессии фагоцитоза и что действующими являются только растворы экстрактов, разведенные до 0,5; 1 и 2 %.

Т. А. Кузнецова [7] и Н. Н. Беседнова [21] с соавторами для модулирования функциональной активности клеток врожденного иммунитета использовали сульфатированные полисахариды *Fucus distichus*, выделенные в чистом виде, и продукты их ферментативной трансформации. Их эксперименты показали, что фагоцитоз нейтрофилов усиливается за счет активации рецепторов клеточных мембран. Праймирование нами нейтрофилов НПП из экстрактов *H. bongardianum* и *Alaria esculenta* также привело к усилению фагоцитоза [10]. В случае же изучения мазков крови, праймированной НПП из экстрактов *A. bifidus* и *L. repens*, было обнаружено, что бактерии подвергались инактивации не только путем фагоцитоза, но и иными способами – через формирование нейтрофильных ловушек (НЕТоз) и дегрануляцию. Так, при воздействии экстрактов *A. bifidus* они располагались и внутри (рис. 2. 1, 4), и снаружи клетки, в виде так называемых «виноградных гроздей» (рис. 2. 2–3), рядом с которыми, в межклеточном пространстве, бактерии и их остатки отсутствовали.

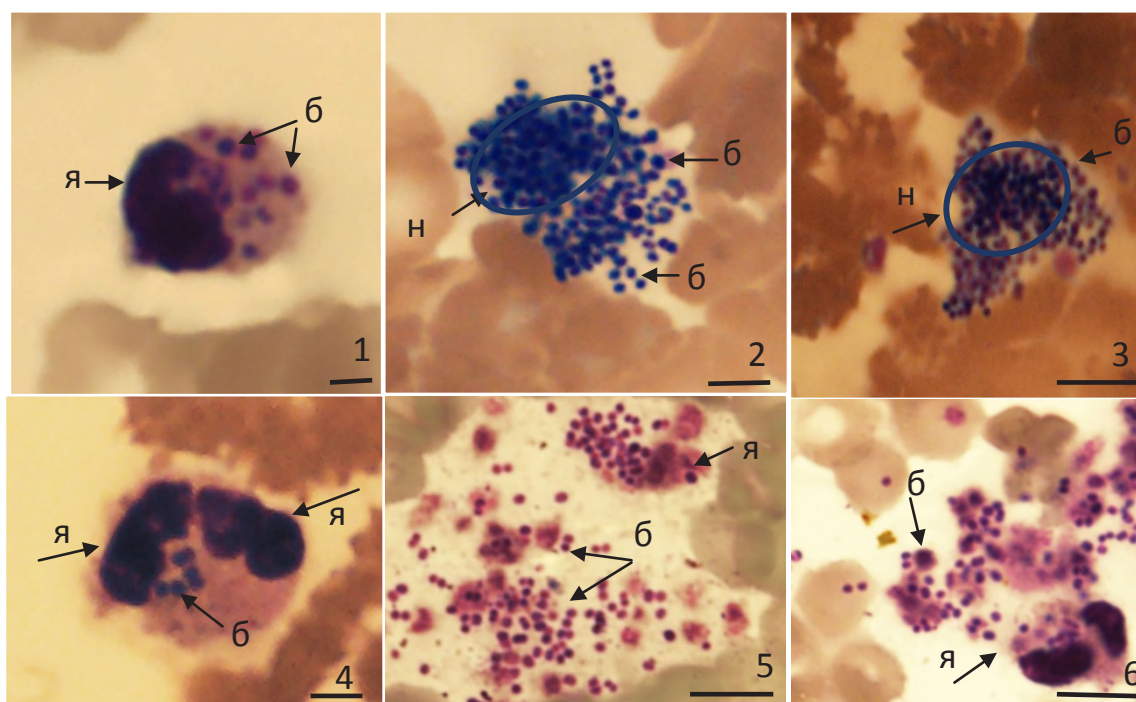


Рис. 2. Фагоцитирующие нейтрофилы. 1, 4 – внутриклеточное поглощение бактерий нейтрофилами в контрольных пробах. 2, 3 – внеклеточная инактивация бактерий нейтрофилами, активированными НПР водных экстрактов из *Arthrothamnus bifidus*, 5, 6 – внеклеточная инактивация бактерий нейтрофилами, активированными НПР водных экстрактов *Laminaria longipes*. Стрелками показаны сегментированные ядра нейтрофилов (я), бактериальные клетки (б), местоположение нейтрофила (н). Масштаб: 5 мкм

Fig. 2. Phagocytic neutrophils. 1, 4 – intracellular absorption of bacteria by neutrophils in control samples. 2, 3 – extracellular inactivation of bacteria by neutrophils activated by LPS of aqueous extracts from *Arthrothamnus bifidus*, 5, 6 – extracellular inactivation of bacteria by neutrophils activated by LPS of aqueous extracts of *Laminaria repens*. The arrows show the segmented nuclei of neutrophils (я), bacterial cells (б), and the location of the neutrophil (н). Scale: 5 μm

Около половины нейтрофилов в пробах, праймированных НПР из *A. Bifidus*, сохраняли способность к фагоцитированию, но активность, как до, так и после приема геля, из-за НЕТоza была ниже, чем в контрольных пробах (табл. 3, 4). Результаты экспериментов с использованием экстрактов из разновозрастных образцов вида показали, что более эффективное праймирующее воздействие на нейтрофилы оказывали экстракты из второгодних растений.

Таблица 3. Влияние *in vitro* низкоконцентрированных праймирующих растворов (НПР) экстракта однолетних образцов *Arthrothamnus bifidus* на неспецифическую резистентность нейтрофилов крови, взятой у участников эксперимента на его разных этапах

Table 3. In vitro influence of low-concentration priming solutions (LPS) of an extract of annual samples of *Arthrothamnus bifidus* on nonspecific resistance of blood neutrophils taken from participants of the experiment at its different stages

Концентрация НПР	Соотношение экстракта и воды	Фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН, %)	Фагоцитарное число (ФЧ, ед.)	Сумма фагоцитоза (СФ, ед.)	Абсолютный фагоцитарный показатель (АФП, ед.)
Показатели до приема водорослевого геля					
2%	1/50	32,3 ± 3,2	3,5 ± 0,3	53,9 ± 5,0	51,8 ± 4,7
1%	1/100	31,6 ± 3,2	3,7 ± 0,3	55,3 ± 4,9	60,3 ± 5,8
0.5%	1/200	32,8 ± 3,3	4,1 ± 0,4	52,1 ± 4,8	51,7 ± 4,7
Физраствор (контроль)		41,5 ± 3,9	4,6 ± 0,4	71,5 ± 6,9	98 ± 9,3
Показатели после приема водорослевого геля					
2%	1/50	43,4 ± 4,0	4,3 ± 0,4	59,9 ± 5,7	78,4 ± 7,3
1%	1/100	43,5 ± 4,1	4,7 ± 0,4	71,3 ± 5,9	79,1 ± 7,3

Из табл. 3 видно, что внеклеточная инактивация кокков до и после приема геля сопровождалась фагоцитозом. Концентрация НПР на его активность особого влияния не оказывала, способность к фагоцитозу сохранял почти каждый третий нейтрофил. Из нижней части таблицы, в которой приводятся показатели неспецифической резистентности нейтрофилов после приема геля, видно, что все их значения, как в контрольной пробе, так и в пробах, праймированных НПР из экстракта *A. bifidus*, возрастают. Это свидетельствует о его благотворном влиянии на состояние иммунитета участников эксперимента.

Таблица 4. Влияние *in vitro* низкоконцентрированных праймирующих растворов (НПР) экстракта второгодних образцов *Arthrothamnus bifidus* на неспецифическую резистентность нейтрофилов крови, взятой у участников эксперимента на его разных этапах

Table 4. In vitro influence of low-concentration priming solutions (LPS) of an extract of second-year samples of *Arthrothamnus bifidus* on nonspecific resistance of blood neutrophils taken from participants of the experiment at its different stages

Концентрация НПР	Соотношение экстракта и воды	Фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН, %)	Фагоцитарное число (ФЧ, ед.)	Сумма фагоцитоза (СФ, ед.)	Абсолютный фагоцитарный показатель (АФП, ед.)
Показатели до приема водорослевого геля					
2%	1/50	50,8 ± 5,2	3,1 ± 0,3	50,9 ± 5,0	55,1 ± 5,0
1%	1/100	48,9 ± 4,7	3,5 ± 0,3	59,5 ± 5,5	60,3 ± 5,8
0.5%	1/200	51,3 ± 5,1	3,2 ± 0,3	53,7 ± 5,2	57,4 ± 5,7
Физраствор (контроль)		41,5 ± 3,9	4,6 ± 0,4	71,5 ± 6,9	98,1 ± 9,3

Показатели после приема водорослевого геля					
2%	1/50	71,9 ± 7,0	3,3 ± 0,3	72,9 ± 6,7	81,2 ± 7,5
1%	1/100	74,2 ± 7,1	3,0 ± 0,3	75,6 ± 6,9	80,3 ± 7,3
0.5%	1/200	66,8 ± 6,5	3,3 ± 0,3	74,7 ± 6,9	78,5 ± 7,8
Физраствор (контроль)		53,8 ± 5,1	5,1 ± 0,5	81,4 ± 7,2	116,4 ± 10,9

Если при активации НПР экстрактов однолетних представителей *A. bifidus* фагоцитирующую активность имели около 30 % нейтрофилов, то под воздействием НПР экстрактов двухлетних образцов их количество заметно возросло. В начале оно было близко к половине, а после тридцатидневного употребления геля стало еще большим. Сравнивать между собой праймирующее влияние растворов из разновозрастных слоевищ достаточно трудно, поскольку инактивация патогенов осуществлялась как внутри клеток, так и за их пределами. Вместе с тем данные таблиц 3 и 4 показывают, что внутриклеточное поглощение бактерий более эффективно активировалось НПР экстракта из пластин второго года жизни.

В пробах, праймированных растворами экстрактов *L. repens*, наряду с фагоцитозом также наблюдалась внеклеточная инактивация бактерий, известная как дегрануляция (рис. 2, 5–6). О том, что имела место именно данная форма их уничтожения, мы судим по отсутствию вокруг нейтрофилов их компактных скоплений, очень рыхлом расположении, а также наличию большого количества «мусора» – частично переваренных бактерий. Это особенно видно на рис. 2. 5. В начале и в конце эксперимента с использованием НПР образцов *L. repens* первого года жизни среднее количество кокков внутри фагоцитирующих нейтрофилов оказалось меньшим, чем в контрольной пробе (табл. 5). К концу эксперимента, после приема геля, их неспецифическая резистентность заметно возросла, но также не превысила таковую в контрольной пробе, что объясняется тем, что в уничтожении бактерий были задействованы два разных механизма – собственно фагоцитоз, который отражен в цифрах в таблицах 5–6, и дегрануляция.

Таблица 5. Влияние *in vitro* низкоконцентрированных праймирующих растворов (НПР) экстракта однолетних образцов *Laminaria repens* на неспецифическую резистентность нейтрофилов крови, взятой у участников эксперимента на его разных этапах

Table 5. In vitro influence of low-concentration priming solutions (LPS) of an extract of annual samples of *Laminaria repens* on nonspecific resistance of blood neutrophils taken from participants of the experiment at its different stages

Концентрация НПР	Соотношение экстракта и воды	Фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН, %)	Фагоцитарное число (ФЧ, ед.)	Сумма фагоцитоза (СФ, ед.)	Абсолютный фагоцитарный показатель (АФП, ед.)
Показатели до приема водорослевого геля					
2%	1/50	34,9 ± 3,3	3,3 ± 0,3	50,5 ± 5,0	48,5 ± 4,5
1%	1/100	32,7 ± 3,2	3,8 ± 0,3	55,8 ± 4,9	57,8 ± 5,5
0.5%	1/200	33,6 ± 3,3	3,6 ± 0,3	49,9 ± 4,8	49,9 ± 4,7
Физраствор (контроль)		41,5 ± 3,9	4,6 ± 0,4	71,5 ± 6,9	98,1 ± 9,3

Показатели после приема водорослевого геля					
2%	1/50	42,2 ± 4,0	4,3 ± 0,4	59,4 ± 5,7	75,8 ± 7,3
1%	1/100	39,9 ± 3,9	4,4 ± 0,4	62,3 ± 5,9	73,9 ± 6,9
0.5%	1/200	40,1 ± 3,9	4,9 ± 0,4	60,5 ± 6,0	84,1 ± 7,2
Физраствор (контроль)		53,8 ± 5,1	5,1 ± 0,5	81,4 ± 7,2	116,4 ± 10,9

Аналогичная картина наблюдалась и при активации крови участников эксперимента НПР экстрактом из образцов *L. repens* второго года жизни (табл. 6).

Таблица 6. Влияние *in vitro* низкоконцентрированных праймирующих растворов (НПР) экстракта второгодних образцов *Laminaria repens* на неспецифическую резистентность нейтрофилов крови, взятой у участников эксперимента на его разных этапах

Table 6. In vitro influence of low-concentration priming solutions (LPS) of an extract of second-year samples of *Laminaria repens* on nonspecific resistance of blood neutrophils taken from participants of the experiment at its different stages

Концентрация НПР	Соотношение экстракта и воды	Фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН, %)	Фагоцитарное число (ФЧ, ед.)	Сумма фагоцитоза (СФ, ед.)	Абсолютный фагоцитарный показатель (АФП, ед.)
Показатели до приема водорослевого геля					
2%	1/50	43,8 ± 4,2	3,5 ± 0,3	51,9 ± 5,0	64,6 ± 4,7
1%	1/100	46,3 ± 4,1	3,7 ± 0,3	56,8 ± 4,9	69,3 ± 5,8
0.5%	1/200	41,8 ± 3,9	4,1 ± 0,4	51,1 ± 4,8	63,7 ± 4,7
Физраствор (контроль)		41,5 ± 3,9	4,6 ± 0,4	71,5 ± 6,9	98,1 ± 9,3
Показатели после приема водорослевого геля					
2%	1/50	52,4 ± 4,0	3,9 ± 0,4	59,9 ± 5,7	81,1 ± 7,8
1%	1/100	55,1 ± 5,1	4,1 ± 0,4	72,3 ± 5,9	93,4 ± 8,3
0.5%	1/200	51,3 ± 4,9	4,9 ± 0,5	73,6 ± 6,0	92,5 ± 7,9
Физраствор (контроль)		53,8 ± 5,1	5,1 ± 0,5	81,4 ± 7,2	116,4 ± 10,9

Сравнение показателей неспецифической резистентности нейтрофилов (табл. 5, 6) свидетельствует о большей эффективности воздействия водорастворимых соединений, содержащихся в экстракте *L. repens* старшей возрастной группы. Это не удивительно, поскольку в природных популяциях ламинариевых водорослей разные возрастные генерации демонстрируют неповторимую стратегию развития. На первом году жизни их организм настроен, прежде всего, на увеличение линейных размеров, формирование черешков и органов прикрепления. Линейный рост, сопровождаемый активным цитокинезом, приводит к высокому расходу пластических веществ, что не способствует их накоплению. Содержание фукоиданов, играющих большую роль в процессах размножения ламинариевых, в этот период у первогодних растений заметно ниже в связи с тем, что вклад их представителей в воспроизводство популяции не такой весомый, как у более взрослых растений, их размножение к тому же происходит позднее. Именно этим мы можем объяснить различия в иммуномодулирующем действии НПР экстрактов из разновозрастных представителей *A. bifidus* и *L. repens*.

Медико-биологические исследования последних десятилетий показывают, что помимо фагоцитирования нейтрофилы могут инактивировать патогенные организмы путем дегрануляции и с помощью выброса в цитоплазму так называемых нейтрофильных внеклеточных ловушек. При фагоцитозе имеет место поглощение чужеродных агентов внутрь клетки с формированием вакуоли, в которой образуются высокотоксичные для патогена формы кислорода. В последующем путем слияния вакуолей с внутриклеточными гранулами внутри клетки формируются фагосомы, включающие широкий спектр протеолитических ферментов и антибактериальных пептидов с высоким цитотоксическим действием.

В ходе дегрануляции стратегия уничтожения бактерий иная. Она направлена на выделение содержащихся в гранулах нейтрофилов антибактериальных веществ и ферментов во внеклеточное пространство и устранение инфекции за пределами клетки. В связи с тем, что химический состав гранул по мере перехода нейтрофилов от стадии промиелоцитов к стадии зрелых сегментоядерных форм постепенно меняется, в цитоплазму и во внеклеточное пространство поступают все новые токсичные для микроорганизмов компоненты. Нейтрофильные внеклеточные ловушки формируются деконденсированными хроматиновыми нитями, состоящими из полимеров нуклеиновых кислот, связанных с гистонами, гранулярными антимикробными пептидами и ферментами [22, 23]. Ядра фагоцитов в таких случаях наряду с функцией хранения генетической информации выполняют эффекторную роль в отношении патогенов и, следовательно, являются частью врожденного иммунитета [24].

В одних случаях формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек сопровождается гибелью исходных клеток. Этот тип взаимодействия нейтрофилов с патогенами получил название «суицидальный НЕТоз» [25]. Его альтернативной формой является прижизненный, или витальный НЕТоз – внеклеточный выброс хроматина, после которого исходные клетки сохраняют способность к фагоцитозу [24].

Изучение механизмов формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек показывает, что его индуцируют разные факторы, в том числе воздействие определенных химических соединений. В настоящее время известно, что среди содержащихся у водорослей органических веществ активное праймирующее воздействие оказывают сульфатированные полисахариды. Они, как известно, даже у одного и того же биологического вида не имеют постоянных молекулярной массы и структуры и зависят от возраста, фенологической фазы развития, условий произрастания. У большинства ламинариевых они обладают сложной структурой, лишенной регулярности. Это затрудняет определение взаимосвязи между ней и биологической активностью [26]. Особенности молекулярной организации фукоиданов, кроме того, значительно изменяются от вида к виду. У *A. bifidus* и *L. repens* они до сих пор не исследованы.

Результаты изучения праймирующего действия препаратов из камчатских бурых водорослей, как это было показано выше, свидетельствуют об их благотворном влиянии на состояние иммунной системы человека. Эксперимент с длительным ежедневным использованием *per os* водорослевого геля из *H. bongardia-nium* косвенно указывает на то, что содержащиеся в нем в легкодоступной форме вещества способны проникать из желудочно-кишечного тракта в кровеносное русло и изменять лейкоцитарную формулу крови в сторону нормализации коли-

чественного содержания в ней всех типов лейкоцитов. Добавление в кровь НПР водорослевых водных экстрактов активизирует подавление инородных агентов. Об этом свидетельствуют различия показателей неспецифической резистентности нейтрофилов между контрольными пробами и праймированными пробами в экспериментах *in vitro*.

Изучение иммуномодулирующего действия экстрактов *A. bifidus* и *L. repens* показало, что их добавление в кровь приводит к проявлению у нейтрофилов разных стратегий инактивации бактерий. Так, если в экспериментах с другими видами камчатских водорослей – *F. distichus*, *H. bongardianum* и *A. esculenta* – имел место только процесс внутреннего поглощения и переваривания бактерий [15], то в ходе настоящего исследования, как сказано выше, была обнаружена их инактивация как внутри, так и за пределами нейтрофилов.

НПР экстракта *A. bifidus*, по нашему мнению, индуцирует формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек. Говорить об этом определенно можно было бы по результатам окрашивания гематологических препаратов специальным флуоресцентным красителем, но он у нас, к сожалению, отсутствовал. Изучение мазков крови показывает, что ловушки формирует далеко не каждый нейтрофил, некоторая их часть продолжает фагоцитировать. Возможно, процесс инактивации бактерий растянут во времени и фагоцитирующие нейтрофилы по мере формирования и функционирования внеклеточных ловушек деградируют. Ответить на этот вопрос могут только дополнительные эксперименты.

НПР из *L. repens*, как было показано выше, вызывают процессы дегрануляции нейтрофилов. До сих пор в публикациях, освещающих результаты изучения праймирующего воздействия на нейтрофилы водорослевых препаратов, отмечалось, что они стимулируют их способность инактивировать бактерии путем их поглощения и внутриклеточного переваривания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные эксперименты свидетельствуют о положительном влиянии водорослевых препаратов из *H. bongardianum*, *A. bifidus* и *L. repens* на функциональную активность нейтрофилов. Иммуномодулирующий эффект при этом зависит от концентрации НПР. У двух последних видов она лежит в узком диапазоне – 0,5–2 %. Больше или меньшее разведение водорослевых экстрактов сводит влияние праймирующих растворов на нет или приводит к обратному эффекту – подавлению деятельности нейтрофилов. Узость этого диапазона необходимо учитывать при проведении экспериментов по изучению иммуномодулирующего эффекта, вызываемого воздействием экстрактов водорослей или выделенных из них в чистом виде биологически активных веществ.

Фагоцитарная активность нейтрофилов меняется не только в зависимости от вида водоросли, отобранной для получения экстракта, во многом она зависит от возраста образцов, взятых для их получения. Это необходимо учитывать в последующем при выборе сырья для использования в аналогичных научных исследованиях и клинической практике.

Механизмы усиления подавления нейтрофилами чужеродных организмов под воздействием экстрактов из изученных нами ламинариевых водорослей отличаются от прежде известных по литературным данным. Наряду с фагоцитозом

они индуцируют процессы внеклеточного подавления бактерий, и это обнаружено нами впервые.

В целом же проведенное исследование показывает, что камчатские бурые водоросли *H. bongardianum*, *A. bifidus* и *L. repens* могут с успехом использоваться для производства БАДов с эффективным иммуномодулирующим действием.

Список источников

1. Морские водоросли в восстановительной комплексной терапии с нарушением метаболизма / А. Н. Вялков [и др.]. М.: МДВ, 2006. 106 с.
2. Кусакин О. Г., Иванова М. Б. Макрофитобентос литоральных сообществ о-ва Медный (Командорские острова) // Биология моря. 1995. Т. 21. № 2. С. 99–107.
3. Подкорытова А. В., Рощина А. Н. Морские бурые водоросли – перспективный источник БАВ для медицинского, фармацевтического и пищевого применения // Труды ВНИРО. 2021. Т. 186. № 4. С. 56–172.
4. Морские бурые водоросли – источник новых фармацевтических субстанций антибактериальной направленности / Н. Н. Беседнова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. 2015. Т. 60. № 3–4. С. 31–41.
5. Альгинаты в профилактике внутреннего облучения стронцием / В. И. Корзун [и др.] // Медицинская радиология. 1992. № 3. С. 31–34.
6. Бордин Д. С., Валитова Э. Р., Эмбутниекс Ю. В. Альгинаты в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 1. С. 12–18.
7. Влияние сульфатированных полисахаридов из бурой водоросли *Fucus evanescens* и продукта их ферментативной трансформации на функциональную активность клеток врожденного иммунитета / Т. А. Кузнецова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. 2016. Т. 61. № 7–8. С. 10–14.
8. Усольцева Р. В., Звягинцева Т. Н., Ермакова С. П. Структурное разнообразие ламинаранов бурых водорослей, перспективы их использования // Вестник ДВО РАН. 2019. Т. 5. № 207. С. 84–89.
9. Перспективы использования промысловых и потенциально промысловых бурых водорослей дальневосточных морей в качестве источника полифенолов / Н. М. Аминина [и др.] // Биология моря. 2020. Т. 46. № 1. С. 37–44.
10. Перервенко О. В., Меджидова Х. М., Клочкова Н. Г. Модуляция фагоцитарной активности нейтрофилов препаратами из камчатских бурых водорослей // Вестник Камчатского государственного технического университета. 2023. Вып. 65. С. 43–53.
11. Klimova A. V., Klochkova T. A., Klochkova N. G. Taxonomic revision of kelp species with rhizome-like holdfast, *Laminaria longipes* Bory and *Laminaria repens* Ruprecht, from Russian Far Eastern seas // Botanica pacifica. A journal of plant science and conservation. 2023. V. 12. N 1. С. 151–163.
12. Клочкова Т. А., Салтанова Н. С. Деструкция тканей бурой водоросли *Saccharina bongardiana* в процессе термощелочной обработки при получении биогеля // Вестник Камчатского государственного технического университета. 2020. Вып. 52. С. 27–39.

13. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / В. В. Меншиков [и др.]. М.: Медицина, 1987. 368 с.
14. Коваленко П. П., Лымарь Н. П., Коваленко А. П. Экспресс-способ подбора антибиотиков при гнойной инфекции. Ростов.: РГМИ. 1988. 48 с.
15. Огородников В. С. Водоросли-макрофиты Северных Курильских островов: автореф. дис. ... канд. биол. наук. 03.00.18. Петропавловск-Камчатский. 2007. 25 с.
16. Евсеева Н. В. Распределение водорослей порядка Laminariales в прибрежной зоне Южных Курильских островов // Растит. ресурсы. 2019. Т. 55. № 1. С. 5–22.
17. Клочкова Н. Г., Клочкова Т. А. Состав, распределение, запасы и промысел макрофитов в прибрежье Камчатки // Ресурсы и рациональное использование морских водорослей и морских трав дальневосточных морей России / под ред. В. Н. Окулина. Владивосток: ТИНРО, 2020. С. 122–137.
18. Возжинская В. Б. Морские водоросли западного побережья Камчатки // Новости систематики низших растений. 1965. Т. 2. С. 73–78.
19. Кусакин О. Г., Иванова М. Б. Макрофитобентос литоральных сообществ о-ва Медный (Командорские острова) // Биология моря. 1995. Т. 21. № 2. С. 99–107.
20. Суховеева М. В. Подкoryтова А. В. Промысловые водоросли и травы морей Дальнего Востока: биология, распространение, запасы, технология переработки. Владивосток: ТИНРО, 2006. 243 с.
21. Сульфатированные полисахариды морских водорослей как потенциальные средства профилактики и терапии гриппа и COVID-19 / Н. Н. Беседнова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. 2021. Т. 66. № 7–8. С. 50–66.
22. Кравцов А. Л. Формирование внеклеточных ловушек – эффективный механизм защиты организма от патогена // Проблемы особо опасных инфекций. 2012. № 112. С. 69–74.
23. Защитные стратегии нейтрофильных гранулоцитов от патогенных бактерий / Б. Г. Андрюков, Л. М. Сомова, Е. И. Дробот, Е. В. Матосова // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017. Т. 1. № 68. С. 4–18.
24. Воробьева Н. В. Нейтрофильные ловушки: новые аспекты // Вестник Моск. ун-та. Сер. 16. Биология. 2020. Т. 75. № 4. С. 210–225.
25. Neutrophil extracellular traps kill bacteria / V. Brinkmann [et al.] // Science. 2004. V. 303 N 5663. С. 1532–1535.
26. Фукоиданы бурых водорослей: влияние элементов молекулярной архитектуры на функциональную активность / С. Р. Хильченко [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. 2018. Т. 63. № 9–10. С. 69–79.

References

1. Vyalkov A. N., Kozlov V. K., Bobrovnitskiy A. I. *Morskie vodorosli v ustanovit'noy kompleksnoy terapii s narusheniem metabolizma* [Seaweed in the regenerative medicine, complex therapy of diseases with metabolic disorders]. Moscow, MDV, 2006. 106 p.
2. Kusakin O. G., Ivanova M. B. *Makrofitobentos litoral'nykh soobshchestv ostrova Mednyy (Komandorskie ostrova)* [Macrophytobentos of littoral communities of

Medny Island (Commanders Islands)]. *Biologia morya*. 1995. Vol. 21, no. 2, pp. 99–107.

3. Podkorytova A. V., Roshchina A. N. Morskie burye vodorosli – perspektivnyy istochnik BAV dlya meditsinskogo, farmatsevticheskogo i pishchevogo primeneniya [Marine brown algae – perspective source of BAS for medical, pharmaceutical and food use]. *Trudy VNIRO*. 2021. Vol. 186, no. 4, pp. 156–172.

4. Besednova N. N., Kuznetsova T. A., Zaporozhets T. S., Zvyagintseva T. N. Morskie burye vodorosli – istochnik novykh farmacevticheskikh substantsiy antibakterial'noy napravlenosti [Brown seaweeds as a source of new pharmaceutical substances with antibacterial action]. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2015. Vol. 60, no. 3–4, pp. 31–41.

5. Korzun V. I., Voronova Yu. G., Parats A. I., Rogalskaya L. A., Podkorytova A. V. Al'ginaty v profilaktike vnutrennego oblucheniya strontsiem [Alginates in the prevention of internal strontium irradiation]. *Meditsinskaya radiologiya*. 1992, no. 3, pp. 31–34.

6. Bordin D. S., Valitova E. R., Embutnieks Yu. V. Al'ginaty v lechenii gastroezofageal'noy refluksnoy bolezni [Alginates in the treatment of gastroesophageal reflux disease]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020. Vol. 16, no. 1, pp. 12–18.

7. Kuznetsova T. A., Smolina T. P., Besednova N. N., Silchenko A. S. Vliyanie sul'fatirovannykh polisakharidov iz buroy vodorosli *Fucus evanescens* i produkta ikh fermentativnoy transformatsii na funktsional'nyuyu aktivnost' kletok vrozhdennogo immuniteta [Effect of sulfated polysaccharides from brown algae *Fucus evanescens* and their enzymatic transformation product on the functional activity of innate immunity cells]. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2016. Vol. 61, no. 7–8, pp. 10–14.

8. Usoltseva R. V., Zvyagintseva T. N., Ermakova S. P. Strukturnoe raznoobraziye laminaranov burykh vodorosley, perspektivy ikh ispol'zovaniya [The structural diversity of laminarans of brown algae. Prospects for use of laminarans]. *Vestnik DVO RAN*. 2019. Vol. 5, no. 207, pp. 84–89.

9. Aminina N. M., Vishnevskaya T. I., Karaulova E. N., Epur V. P., Yakush E. V. Perspektivy ispol'zovaniya promyslovykh i potentsial'no promyslovykh burykh vodorosley dal'nevostochnykh morey v kachestve istochnika polifenolov [Prospects for the use of commercial and potentially commercial brown algae of the Far Eastern seas as a source of polyphenols]. *Biologiya morya*. 2020. Vol. 46, no. 1, pp. 37–44.

10. Perervenko O. V., Medzhidova Kh. M., Klochkova N. G. Modulyatsiya fagotsitarnoy aktivnosti neytrofilov preparatami iz kamchatskikh burykh vodorosley [Modulation of phagocytic activity of neutrophils by preparations from Kamchatka brown algae]. *Vestnik Kamchatskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta*. 2023. Iss. 65, pp. 43–53.

11. Klimova A. V., Klochkova T. A., Klochkova N. G. Taxonomic revision of kelp species with rhizome-like holdfast, *Laminaria longipes* Bory and *Laminaria repens* Ruprecht, from Russian Far Eastern seas. *Botanica Pacifica. A journal of plant science and conservation*. 2023. Vol. 12, no. 1, pp. 151–163.

12. Klochkova T. A., Saltanova N. S. Destruktsiya tkaney buroy vodorosly *Saccharina bongardiana* v protsesse termoshchelochnoy obrabotki pri poluchenii biogelya [Tissue destruction in the brown alga, *Saccharina bongardiana*, during the process of

thermal-alkalin treatment when producing biogel]. *Vestnik Kamchatskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta*. 2020, iss. 52, pp. 27–39.

13. Menshikov V. V. [et al.]. *Laboratornye metody issledovaniya v klinike: spravochnik* [Laboratory methods of research in clinic: handbook]. Moscow, Meditsina. 1987. 368 p.

14. Kovalenko P. P., Lyamar N. P., Kovalenko A. P. *Ekspress-sposob podbora antibiotikov pri gnoynoy infektsii* [Express method of selecting antibiotics for purulent infection]. Rostov, RGMU. 1988. 48 p.

15. Ogorodnikov V. S. *Vodorosli-makrofity Severnykh Kuril'skikh ostrovov. Avtoreferat diss. dokt. biol. nauk* [Macrophyte algae of the Northern Kuril Islands. Abstract of dis. dr. biol. sci.]. Petropavlovsk-Kamchatsky, 2007, 25 p.

16. Evseeva N. V. *Raspredelenie vodorosley poryadka Laminariales v pribrezhnoy zone Yuzhnykh Kuril'skikh ostrovov* [The distribution of Laminariales in the sublittoral zone of the Southern Kuril Islands]. *Rastitelnye resursy*. 2019, vol. 55, no. 1, pp. 5–22.

17. Klochkova N. G., Klochkova T. A. *Sostav, raspredelenie, zapasy i promysel makrofitov v pribrezh'e Kamchatki* [Composition, distribution, reserves and fishing of macrophytes in the coastal zone of Kamchatka]. *Resursy i ratsional'noe ispol'zovanie morskikh vodorosley i morskikh trav dal'nevostochnykh morey Rossii* [Resources and rational use of seaweed and sea grasses of the Far Eastern seas of Russia]. Vladivostok, TINRO, 2020, pp. 122–137.

18. Vozzhinskaya V. B. *Morskie vodorosli zapadnogo poberezh'ya Kamchatki* [Marine algae of the western coast of Kamchatka]. *Novosti sistematiki nizshikh rasteniy*. 1965, no. 2, pp. 73–78.

19. Kusakin O. G., Ivanova M. B. *Makrofitobentos litoral'nykh soobshchestv o-va Mednyy (Komandorskie ostrova)* [Macrophytobenthos of littoral communities of the Medny Island (Commander Islands)]. *Biologia morya*. 1995, vol. 21(2), pp. 99–107.

20. Sukhoveeva M. V., Podkorytova A. V. *Promyslovye vodorosli i travy morey Dal'nego Vostoka: biologia, rasprostranenie, zapasy, tekhnologiya pererabotki* [Commercial algae and herbs of the Far-Eastern seas: biology, distribution, stocks, processing technology]. Vladivostok, TINRO, 2006, 243 p.

21. Besednova N. N. [et al.]. *Sul'fatirovannye polisakharidy morskikh vodorosley kak potentsial'nye sredstva profilaktiki i terapii grippa i COVID-19* [Seaweed sulfated polysaccharides as potential pigments for prevention and preatment of influenza and COVID-19]. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2021, vol. 66, no. 7–8, pp. 50–66.

22. Kravtsov A. L. *Formirovanie vnekletochnykh lovushek – effektivnyy mekhanizm zashchity organizma ot patogena* [Formation of extracellular traps – the effective mechanism of organism protection from pathogen]. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2012, no. 112, pp. 69–74.

23. Andryukov B. G., Somova L. M., Drobot E. I., Matosova E. V. *Zashchitnye strategii neyetrofil'nykh granulotsitov ot patogennykh bakteriy* [Protective strategies of neutrophil granulocytes against pathogenic bacteria]. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*. 2017, vol. 1, no. 68, pp. 4–18.

24. Vorob'yeva N. V. *Neytrofil'nye lovushki: novye aspekty* [Neutrophil extracellular traps: new aspects]. *Vestnik Mosk. un-ta. Ser. 16. Biologiya*. 2020, vol. 75, no. 4, pp. 210–225.

25. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D. S., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004, vol. 303, no. 5663, pp. 1532–1535.

26. Khil'chenko S. R., Zaporozhets T. S., Zvyagintseva T. N., Shevchenko N. N., Besednova N. N. Fukoidany burykh vodorosley: vliyanie elementov molekulyarnoy arkhitektury na funktsional'nuyu aktivnost' [Fucoidans from brown algae: influence of molecular architecture features on functional activity]. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2018, vol. 63, no. 9–10, pp. 69–79.

Информация об авторах

О. В. Перервенко – врач клинической лабораторной диагностики

Н. Г. Клочкова – доктор биологических наук

Information about the authors

O. V. Perervenko – clinical laboratory diagnostics doctor

N.G. Klochkova – Doctor of Biology

Статья поступила в редакцию 25.09.2023; одобрена после рецензирования 28.09.2023; принята к публикации 05.10.2023.

The article was submitted 25.09.2023; approved after reviewing 28.09.2023; accept for publication 05.10.2023.