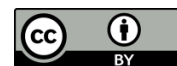


Научная статья

УДК 574.583+606

DOI: <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2022-12-1-109-120>



Исследование влияния экстрактов микроводорослей на гемопоэз и иммунитет

Александр Петрович Лыков^{*,****}, Иван Павлович Уваров^{**},
Руслан Георгиевич Геворгиз^{***}, Светлана Николаевна Железнова^{***},
Ольга Владимировна Повещенко^{*}

^{*}Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал
Института цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск, Российская Федерация

^{**}Управление ветеринарии города Новосибирска, г. Новосибирск, Российская Федерация

^{***}Институт биологии южных морей им. А. О. Ковалевского РАН,

г. Севастополь, Российская Федерация

^{****}Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза Минздрава РФ,

г. Новосибирск, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Лыков Александр Петрович, aplykov2@mail.ru

Аннотация. Микроводоросли представляют интерес как источник широкого спектра биологически активных веществ для разработки на их основе биологически активных добавок. Важным аспектом, определяющим возможность использования микроводорослей, является отсутствие неблагоприятного воздействия на органы и системы организма человека и животных. Учитывая критически важное значение системы гемопоэза и иммунитета для жизнедеятельности человека и животных, особое внимание на этапе разработки для биомедицинского применения микроводорослей необходимо уделять их безопасности с позиции отсутствия значимых негативных эффектов в отношении кроветворения и функционального статуса клеток иммунной системы. В связи с этим в данной работе было изучено влияние масляных экстрактов пяти видов микроводорослей на показатели гемопоэза, количество и функциональную активность клеток селезенки и тимуса, а также на уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови лабораторных животных. Установлено, что экстракты *Chlorella vulgaris* (*C. vulgaris*) и *Cylindrotheca closterium* (*C. closterium*) способствуют уменьшению количества лейкоцитов в периферической крови, *Coelastrella* sp., *C. closterium* и *Porphyridium purpureum* (*P. purpureum*) способствовали увеличению доли нейтрофилов, *P. purpureum* инициировал увеличение доли эозинофилов, *Arthrospira* (*Spirulina*) *platensis* (*A. platensis*) и *C. closterium* способствовали уменьшению доли моноцитов, а *C. closterium* и *P. purpureum* уменьшали долю лимфоцитов в периферической крови мышей. Экстракты всех микроводорослей не влияли на эритропоэз и гемоглобин. Также установлено, что все экстракты микроводорослей снижали пролиферацию спленоцитов, а влияние на пролиферативный потенциал тимоцитов зависело от типа микроводорослей. Экстракт микроводоросли *Coelastrella* sp. повышал уровни IgG, *P. purpureum* снижал уровни IgM, *C. vulgaris* снижал уровни IgA в сыворотке крови мышей.

Ключевые слова: *Chlorella vulgaris*, *Coelastrella* sp., *Arthrospira* (*Spirulina*) *platensis*, *Cylindrotheca closterium*, *Porphyridium purpureum*, гемопоэз, иммуноциты, пролиферация, иммуноглобулины

Финансирование. Исследование проведено в рамках государственного задания НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН «Разработка методов молекулярного профилирования и инновационных технологий прогнозирования, ранней диагностики, лекарственной и клеточной терапии социально-значимых заболеваний человека аутоиммунной, воспалительной и дисметаболической природы» (№ 0324-2019-0046) АААА-А19-119031590016-0 и государственного задания ФИЦ «ИнБЮМ» по теме «Исследование механизмов управления продукционными процессами в биотехнологических комплексах с целью разработки научных основ получения биологически активных веществ и технических продуктов морского генезиса» (№ 121030300149-0).

Для цитирования: Лыков А. П., Уваров И. П., Геворгиз Р. Г., Железнова С. Н., Повещенко О. В. Исследование влияния экстрактов микроводорослей на гемопоэз и иммунитет // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2022. Т. 12. N 1. С. 109–120. <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2022-12-1-109-120>.

Study of the haematopoietic and immune effect of microalgae extracts

Alexander P. Lykov^{*,****}, Ivan P. Uvarov^{**}, Ruslan G. Gevorgiz^{***},
Svetlana N. Zheleznova^{***}, Olga V. Poveshchenko^{*}

^{*}Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation

^{**}Department of Veterinary Medicine of the city of Novosibirsk, Novosibirsk, Russian Federation

^{***}Institute of Biology of the Southern Seas named after A. O. Kovalevsky RAS, Sevastopol, Russian Federation

^{****}Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russian Federation

Corresponding author: Alexander P. Lykov, aplykov2@mail.ru

Abstract. Microalgae, as a source of numerous biologically active substances, are promising candidates for the development of novel biologically active supplements. An important aspect determining the possibility of using microalgae involves the absence of adverse effects on the organs and systems of the human and animal body. At the development stage, special attention should be paid to the safety of microalgae for biomedical use in terms of the absence of significant negative effects on the haematopoiesis and the functional status of immune cells. In this regard, the present study investigates the effect of oil extracts obtained from five microalgae species on haematopoietic parameters, the number and functional activity of spleen and thymus cells, as well as on immunoglobulin levels in the blood serum of laboratory animals. According to the obtained results, *Chlorella vulgaris* (*C. vulgaris*) and *Cylindrotheca closterium* (*C. closterium*) extracts decrease the number of leukocytes in the peripheral blood. *Coelastrella* sp., *C. closterium*, and *Porphyridium purpureum* (*P. purpureum*) increase the proportion of neutrophils. *P. purpureum* was found to initiate an increase in the proportion of eosinophils. *Arthrospira* (*Spirulina*) *platensis* (*A. platensis*) and *C. closterium* produce a decrease in the proportion of monocytes. *C. closterium* and *P. purpureum* induce a reduction in the proportion of lymphocytes in the peripheral blood of laboratory mice. All microalgae extracts had no effect on erythropoiesis and haemoglobin. In addition, all microalgae extracts were found to reduce splenocyte proliferation, while their effect on thymocyte proliferation depended on the microalgae type. In the mice serum, *Coelastrella* sp. microalgae extract increases IgG levels, while *P. purpureum* and *C. vulgaris* decrease IgM and IgA levels, respectively.

Keywords: *Chlorella vulgaris*, *Coelastrella* sp., *Arthrospira* (*Spirulina*) *platensis*, *Cylindrotheca closterium*, *Porphyridium purpureum*, haematopoiesis, immunocytes, proliferation, immunoglobulins

Funding. The study was conducted within the framework of the state task of RICEL-filial of ICG RAS “Development of methods of molecular profiling and innovative technologies for forecasting, early diagnosis, drug and cell therapy of socially significant human diseases of autoimmune, inflammatory and dysmetabolic nature” (no. 0324-2019-0046) AAAA19-119031590016-0 and the state task of FRC “InBSS” on the topic “Research of mechanisms for controlling production processes in biotechnological complexes in order to develop scientific bases for obtaining biologically active substances and technical products of marine genesis” (no. 121030300149-0).

For citation: Lykov A. P., Uvarov I. P., Gevorgiz R. G., Zheleznova S. N., Poveshchenko O. V. Study of the haematopoietic and immune effect of microalgae extracts. *Izvestiya Vuzov. Prikladnaya Khimiya i Biotekhnologiya* = *Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology*. 2022;12(1):109-120. (In Russian). <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2022-12-1-109-120>.

ВВЕДЕНИЕ

Микроводоросли представляют собой ценный источник биологически активных соединений, которые нашли свое применение в фармацевтике и медицине [1]. Микроводоросли являются источником пептидов и белков, жирных кислот и их производных, различных полисахаридов, способных инициировать противовоспалительные реакции в организме человека и животных [2–4]. Так, включение диетической добав-

ки на основе *C. vulgaris* мышам с циклофосфан-индуцированной иммуносупрессией способствовало восстановлению иммунитета, а именно увеличению пролиферативного потенциала лимфоцитов, активизации фагоцитоз макрофагов, стимулированию цитотоксической активности естественных киллерных клеток и усилению продукции интерлейкина (ИЛ)-2, 12, фактора некроза опухоли альфа- и гамма-интерферона [5]. *A. platensis* используется как биологически ак-

тивная добавка для человека и животных, способная к стимуляции противовирусной активности иммунной системы и увеличению эффективности роста за счет влияния на морфологию кишечника [6]. Показано, что водный экстракт *C. vulgaris* и *A. platensis* у мышей с глутамат-индуцированной дисфункцией яичников способствовал улучшению качества и скорости созревания ооцитов [7]. Сравнительный анализ влияния приема с пищей микроводорослей *C. vulgaris*, *Nannochloropsis oceanic* и *Phaeodactylum tricornutum* мышами в течение 14 суток не выявил существенных различий в массе и длине кишечника, не выявлено токсического влияния микроводорослей [8]. Для формирования четкого представления о безопасности различных типов микроводорослей пресных водоемов и морей необходимо изучить их влияние при приеме их в пищу лабораторными животными и сопоставить с контролем. Целью данного исследования явилось сравнительное изучение приема стандартной пищи, пропитанной масляным экстрактом микроводорослей различных систематических групп, мышами-самками C57Bl6 и его влияние на показатели кроветворения и иммунитет. Выбор спектра микроводорослей обусловлен недостаточной изученностью токсичности данных микроорганизмов, позволяющих использовать их в качестве биологически активных добавок для человека и животных.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Объектами исследования стали микроводоросли различных систематических групп из коллекции культур Федерального исследовательского центра «Институт биологии южных морей им. А. О. Ковалевского РАН» (ФИЦ «ИнБЮМ», г. Севастополь), эритроциты и лейкоциты периферической крови, клетки селезенки (спленоциты) и тимуса (тимоциты) мышей-самок C57Bl6. В исследование включены зеленые микроводоросли ((Bory) Drewet Ross). Культуры микроводорослей адаптировали к условиям интенсивного культивирования. Для этого культуры выращивали в колбах на люминестате при 5 клк, используя накопительный метод культивирования. В работе использовали стандартные питательные среды, состав которых приведен ниже. По мере увеличения плотности культуры добавляли свежую питательную среду, таким образом поступали до тех пор, пока объем не достиг 1 л каждого вида микроводорослей. После адаптации весь объем каждой из культур использовали в качестве инокулята для выращивания в плоскопараллельном фотобиореакторе объемом 10 л. Для наращивания 10 л суспензии микроводорослей также использовали накопительный метод культивирования с активным перемешиванием посредством барботажа воздухом при искусственном освещении (15 клк) люминесцентными

лампами. По достижении стационарной фазы роста весь объем (10 л) использовали в качестве инокулята для культивирования в промышленных фотобиореакторах при естественном освещении. Интенсивное культивирование микроводорослей в масштабах промышленного производства проводили в фотобиореакторах открытого типа (бассейнах) из полипропилена, установленных в тепличном комплексе, который расположен на территории лабораторного корпуса ФИЦ «ИнБЮМ» (г. Севастополь). Рабочий объем суспензии в каждом фотобиореакторе составлял 254 л. Этот объем на протяжении всего эксперимента поддерживали, доливая водопроводную воду до отметки 254 л. Рабочий слой (глубина) суспензии составлял 10 см. Рабочая (освещаемая) поверхность – 2,54 м². Суспензия микроводорослей в фотобиореакторах перемешивалась посредством механической мешалки, скорость вращения которой была неизменной в течение всего времени суток и составляла 20 об/мин. Для поддержания оптимальной температуры суспензии использовали систему термостабилизации, при этом на протяжении всего времени культивирования отклонение от оптимальной температуры составляло не более 3 °С. Изменение плотности культуры в фотобиореакторе измеряли двумя методами: измерением оптической плотности суспензии в кювете 0,5 см на длине волны 750 нм и взвешиванием сырого остатка (биомассы водорослей) на аналитических весах после центрифугирования суспензии в полипропиленовых пробирках при 1600 g в течение 15 мин. Зеленые микроводоросли и цианобактерии выращивали в летний период. Красные и диатомовые водоросли – в осенне-зимний период. На первом этапе интенсивного культивирования микроводорослей в промышленных фотобиореакторах культуры в течение 2-х суток адаптировали к условиям естественного освещения. Для этой цели инокулят, полученный в лаборатории, разбавляли свежей питательной средой в соотношении 1:3 и помещали в промышленный культиватор. Чтобы увеличить рабочий слой суспензии (глубину) и уменьшить освещаемую поверхность на время адаптации, один край культиватора приподнимали на 5 см таким образом, чтобы вся суспензия стекала к противоположному краю культиватора. Для исключения гибели неадаптированной культуры от высокого освещения суспензию затенили тканью таким образом, чтобы освещенность рабочей поверхности составляла 10–15 клк. После адаптации культуры выращивали в интенсивном режиме без затенения рабочей поверхности фотобиореактора. По мере нарастания плотности культуры добавляли питательную среду. Полученную таким образом суспензию использовали в качестве инокулята для интенсивного культивирования в промышленном фотобиореакторе при естественном освещении.

Для культивирования пресноводных видов *C. vulgaris*, *Coelastrella* sp., *A. platensis* использовали стандартные питательные среды Тамия и Заррук, приготовленные на фильтрованной водопроводной воде. Среда Заррук состоит из 16,8 г/л NaHCO_3 , 0,5 г/л K_2HPO_4 , 2,5 г/л NaNO_3 , 1,0 г/л K_2SO_4 , 1,0 г/л NaCl , 0,08 г/л Na_2EDTA , 0,01 г/л $\text{FeSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$, 0,04 г/л $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{ H}_2\text{O}$, 0,2 г/л $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$ и 1 мл/л смеси микроэлементов (2,86 г/л H_3BO_3 , 1,81 г/л $\text{MnCl}_2 \times 4 \text{ H}_2\text{O}$, 0,222 г/л $\text{ZnSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$, 0,079 г/л $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{ H}_2\text{O}$, 0,015 г/л MoO_3 , 0,02296 г/л NH_4VO_3 , 0,04398 г/л $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$, 0,096 г/л $\text{K}_2\text{Cr}_2(\text{SO}_4)_4 \times 24 \text{ H}_2\text{O}$, 0,04785 г/л $\text{NiSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$, 0,01794 г/л $\text{Na}_2\text{WO}_4 \times 2 \text{ H}_2\text{O}$, 0,04 г/л $\text{Ti}_2(\text{SO}_4)_3$). В питательную среду Тамия входили 5,0 г/л KNO_3 , 2,25 г/л $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$, 1,25 г/л KH_2PO_4 , 0,003 г/л $\text{FeSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$, 0,0037 г/л Na_2EDTA и 1 мл/л смеси микроэлементов (2,86 г/л H_3BO_3 , 1,81 г/л $\text{MnCl}_2 \times 4 \text{ H}_2\text{O}$, 0,222 г/л $\text{ZnSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$, 0,01764 г/л MoO_3 , 0,02296 г/л NH_4VO_3). Для культивирования морских видов микроводорослей *C. closterium* и *P. purpureum* использовали питательные среды RS и Тренкеншу, приготовленные на стерильной черноморской воде. В состав питательной среды RS входили 0,75 г/л NaNO_3 , 0,0641 г/л $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{ H}_2\text{O}$, 0,386 г/л $\text{Na}_2\text{SiO}_3 \times 9 \text{ H}_2\text{O}$, 0,0872 г/л Na_2EDTA , 0,05 г/л $\text{FeSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$, 0,0002 г/л $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{ H}_2\text{O}$, 0,00044 г/л $\text{ZnSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$, 0,0002 г/л $\text{CoCl}_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$, 0,00036 г/л $\text{MnCl}_2 \times 4 \text{ H}_2\text{O}$, 0,00012 г/л $\text{NaMoO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$. В состав питательной среды Тренкеншу входили 1,8 г/л NaNO_3 , 0,3 г/л $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{ H}_2\text{O}$, 0,37 г/л Na_2EDTA , 0,042 г/л $\text{FeC}_6\text{H}_5\text{O}_7 \times 3 \text{ H}_2\text{O}$, 0,008 г/л $\text{MnCl}_2 \times 4 \text{ H}_2\text{O}$, 0,00625 г/л $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$, 0,00183 г/л $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \times 4 \text{ H}_2\text{O}$, 0,00238 г/л $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{SO}_4 \times 24 \text{ H}_2\text{O}$, 0,00058 г/л TiO_2 . После достижения стационарной фазы роста суспензию микроводорослей из промышленного фотобиореактора центрифугировали при 1600 g в течение 15 мин. Надосадочную жидкость удаляли, а сырую массу водорослей промывали пресной водой для удаления остатков солей и экзометаболитов. Суспензию спирулины фильтровали через газовую ткань с порами 45 мкм. Затем также промывали пресной водой. Для получения сухой массы водорослей сырую биомассу наносили тонким слоем (3–5 мм) на полиэтилен, уложенный на ровную поверхность, и высушивали в токе теплого воздуха (38 °C) до остаточной влажности 9–10%. Сухую массу водорослей хранили в плотно закупоренной емкости при температуре -18 °C. Масляный экстракт из микроводорослей (5 г на 100 мл подсолнечного масла) получали пассивной диффузией биологически активных веществ в термостате ТС-80 (ОАО «Смоленское СКТБ СПУ», Россия) в течение 72 ч при 37 °C, далее ими пропитывали стандартную гранулированную пищу для грызунов (300 г). Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами Российской Федерации, принци-

пам Базельской декларации и рекомендациям этического комитета Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала Института цитологии и генетики СО РАН. Опытные группы были сформированы в соответствии с исследуемыми экстрактами микроводорослей: *C. vulgaris*, *Coelastrella* sp., *A. platensis*, *C. closterium*, *P. purpureum* и контроль (пропитка пищи чистым подсолнечным маслом). Объем выборки в опытных группах составил 5 особей и 6 особей в контрольной группе. Животные получали пищу, обработанную масляными экстрактами микроводорослей или же только подсолнечным маслом, в течение 12 суток. Количество эритроцитов ($10^{12}/\text{л}$), лейкоцитов ($10^9/\text{л}$) в периферической крови, взятой после обрезания кончика хвоста, определяли стандартным подсчетом в камере Горяева. Уровни гемоглобина (г/л) определяли спектрофотометрически с использованием набора «Гемоглобин-Ново» («Вектор-БЕСТ», Россия). Лейкоцитарную формулу (%) подсчитывали на микроскопе по общепринятой методике после окрашивания мазка крови фиксатором Май-Грюнвальд («Абрис+», Россия) и последующим окрашиванием по Романовскому-Гимзе («Абрис+», Россия). Количество клеток в селезенке (спленоциты) и тимусе (timoциты) оценивали после измельчения тканей глазными ножницами и разбиванием мелких кусочков шприцом с использованием иглы от большого до малого диаметра, далее полученную суспензию клеток пропускали через ситечки с диаметром 80 мкм для удаления дебриса. Подсчет количества выделенных иммуноцитов ($10^6/\text{мл}$) осуществляли в камере Горяева. Пролиферативный потенциал спленоцитов и тимоцитов ($10^6/\text{мл}$) в питательной среде RPMI 1640 («Биолот», Россия) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Nucloпе, США), 2 мМL-глутамина (Merck, США), 5 мМНерес-буфера (Sigma, США) и 80 мкг/мл гентамицина сульфата («Дальхимфарм», Россия) в 24-луночных плоскодонных культуральных планшетах (TPP, Швейцария) оценивали инкубацией при температуре 37 °C и атмосфере 5% $\text{CO}_2/95\%$ воздуха в присутствии 0 и 10 мкг/мл Конканавалина А (Кон А; Sigma, США) в течение 72 ч. За 4 ч до окончания эксперимента клетки осаждали центрифугированием при 1500 об/мин в течение 5 мин, удаляли надосадочную жидкость, вносили по 100 мкл RPMI 1640 без остальных реагентов и по 10 мкл 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолиум бромид (MTT, Merck, США) и инкубировали 4 ч при температуре 37 °C и атмосфере 5% $\text{CO}_2/95\%$ воздуха. Далее вносили по 100 мкл диметилсульфоксида (Merck, США) в лунки для разрушения клеточной мембраны, оптическую плотность продукта реакции в лунке оценивали спектрофотометрически при длине волны 492 нм (StatFax 2100, США). Уровни иммуноглобулинов (Ig) класса G, M, A исследовали в сыворотке крови спектро-

фотометрически с использованием набора «Иммуноскрин-Г,М,А-ИФА-БЕСТ» («Вектор-БЕСТ», Россия) согласно инструкции производителя. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10.0 для Windows. Нормальность распределения полученных данных оценивали с применением w -критерия Шапиро–Уилкса, в таблицах данные представлены в виде среднего и стандартного отклонений ($M \pm SD$), статистическую значимость различий между образцами оценивали однофакторным дисперсионным анализом (ANOVA) с поправкой по Бонферрони (Bonferroni post hoc test) и принимали при $p < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Прием пищи, обогащенной масляным экс-

трактом микроводорослей, спустя 12 суток способствовал значимому снижению количества лейкоцитов в периферической крови у мышей в группе *C. vulgaris* и *C. closterium* по сравнению с остальными группами, за исключением группы *P. purpureum* (рис. 1, а, $p < 0,05$). Существенных различий по количеству эритроцитов в периферической крови у мышей, принимавших пищу, обогащенную экстрактом микроводорослей или только растительным маслом, не выявлено (рис. 1, б, $p > 0,05$). В то же время прием пищи, обогащенной экстрактом *P. purpureum*, значимо способствовал снижению уровня гемоглобина в эритроцитах по сравнению с другими группами животных (рис. 1, с, $p < 0,05$).

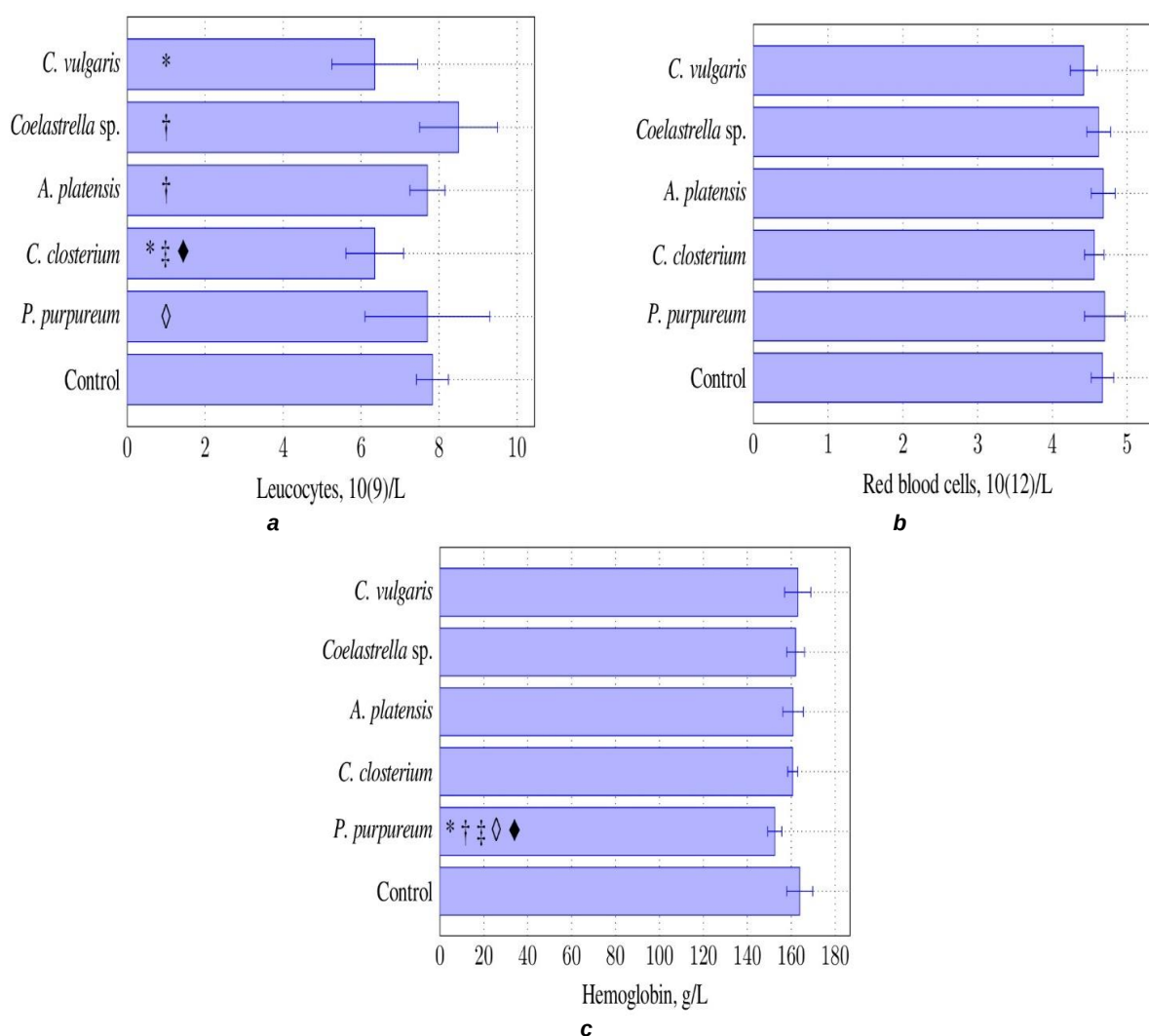


Рис. 1. Влияние масляных экстрактов микроводорослей на количество лейкоцитов (а), эритроцитов (б) и уровень гемоглобина (с) у мышей-самок C57Bl6.

Примечание: $p < 0,05$ * с контролем; † с *C. vulgaris*; ‡ с *Coelastrella* sp.; ◇ с *A. platensis*; ◆ с *C. closterium*

Fig. 1. Effect of oil extracts of microalgae on white blood cell count (a), red blood cell count (b), and hemoglobin level (c) in female C57Bl6 mice.

Note: $p < 0.05$ * with control; † with *C. vulgaris*; ‡ with *Coelastrella* sp.; ◇ with *A. platensis*; ◆ with *C. closterium*

Отмечено значимое увеличение относительного количества нейтрофилов в периферической крови в группах *Coelastrella* sp., *C. closterium* и *P. purpureum* по сравнению с другими группами животных (рис. 2, а, $p<0,05$). Прием в пищу экстракта *P. purpureum* значимо увеличивал относительное количество эозинофилов в периферической крови (рис. 2, б, $p<0,05$). Кроме этого, экстракты микроводорослей, за исключением *A. platensis*, значимо снижали относительное количество моноцитов в периферической крови животных по сравнению с контролем (рис. 2, с, $p<0,05$). Более того, в группе *C. closterium* отмечено наибольшее снижение относительного количества моноцитов по сравнению с остальными группами животных (см. рис. 2, с, $p<0,05$). Касательно относительного количества лимфоцитов

в периферической крови у животных показано, что экстракт *C. closterium* и *P. purpureum* значимо снижал их по сравнению с другими группами (рис. 2, д, $p<0,05$).

Во всех опытных группах животных экстракт микроводорослей значимо снижал абсолютное количество спленоцитов по сравнению с контролем (рис. 3, а, $p<0,05$). Необходимо отметить тот факт, что экстракт *C. vulgaris* и *Coelastrella* sp. в большей степени способствовал снижению абсолютного количества спленоцитов по сравнению с другими экстрактами микроводорослей (см. рис. 3, а, $p<0,05$). В то же время экстракты микроводорослей, за исключением *C. closterium*, существенно увеличивали абсолютное количество тимоцитов по сравнению с контролем (рис. 3, б, $p<0,05$).

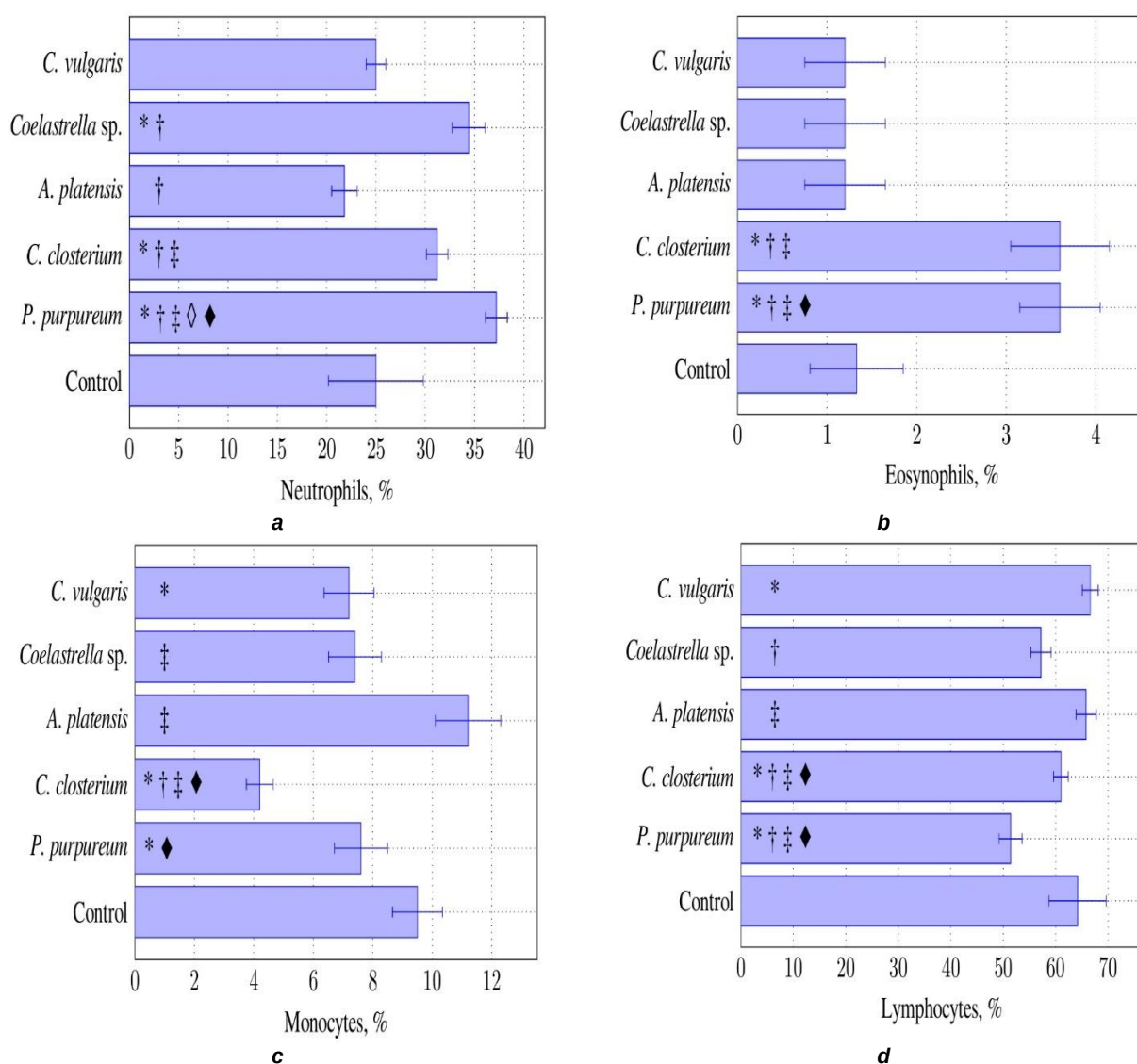


Рис. 2. Влияние масляных экстрактов микроводорослей на субпопуляционный состав лейкоцитов мышей-самок C57Bl6.
Примечание: $p<0,05$ * с контролем; † с *C. vulgaris*; ‡ с *Coelastrella* sp.; ◇ с *A. platensis*; ◆ с *C. closterium*

Fig. 2. Effect of oil extracts of microalgae on the subpopulation composition of white blood cells in C57Bl6 female mice.
Note: $p<0.05$ * with control; † with *C. vulgaris*; ‡ with *Coelastrella* sp.; ◇ with *A. platensis*; ◆ with *C. closterium*

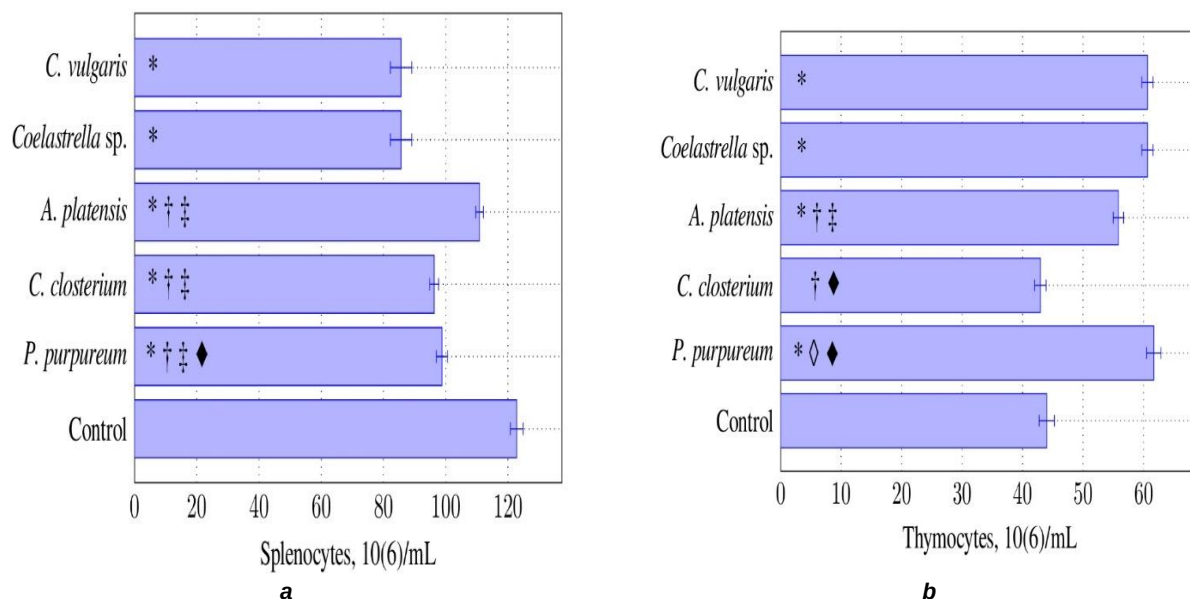


Рис. 3. Влияние масляных экстрактов микроводорослей на количество иммуноцитов селезенки и тимуса у мышей-самок C57Bl6.

Примечание: $p < 0,05$ с контролем; † с *C. vulgaris*; ‡ с *Coelastrella sp.*; ♦ с *A. platensis*; ♦ с *C. closterium*

Fig. 3. Effect of oil extracts of microalgae on the number of spleen and thymus immunocytes in female C57Bl6 mice.

Note: $p < 0,05$ with control; † with *C. vulgaris*; ‡ with *Coelastrella sp.*; ♦ with *A. platensis*; ♦ with *C. closterium*

Следующим этапом сравнительного анализа действия экстрактов микроводорослей стал анализ функционального потенциала спленоцитов (зрелые иммуноциты) и тимоцитов (незрелые иммуноциты).

Как видно из табл. 1, экстракт микроводорослей способствовал подавлению спонтанного пролиферативного потенциала по сравнению с контролем ($p < 0,05$). В отношении влияния экстрактов микроводорослей на митоген-стимулированную пролиферативную активность необходимо отметить, что экстракт *C. vulgaris*, *Coelastrella sp.*, *A. platensis* значительно снижал от-

вет спленоцитов на митогенный стимул, а экстракт *C. closterium* и *P. purpureum* увеличивал митоген-стимулированную пролиферацию по сравнению с контролем.

Экстракт *C. vulgaris*, *Coelastrella sp.*, *A. platensis* значительно снижал спонтанную пролиферацию тимоцитов, а экстракт *C. closterium* и *P. purpureum* увеличивал спонтанный пролиферативный потенциал тимоцитов по сравнению с контролем (см. табл. 1, $p < 0,05$). Необходимо отметить, что большинство экстрактов микроводорослей стимулировали ответ тимоцитов на митоген по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Таблица 1. Влияние масляных экстрактов микроводорослей на пролиферативный потенциал спленоцитов и тимоцитов у мышей-самок C57Bl6

Table 1. Effect of oil extracts of microalgae on the proliferative potential of splenocytes and thymocytes in female C57Bl6 mice

Параметры	Пролиферативный потенциал, единицы оптической плотности	
	Базальный	Кон А-стимулированный
Спленоциты		
<i>C. vulgaris</i>	0,49±0,001*	0,51±0,01*
<i>Coelastrella sp.</i>	0,56±0,001*†	0,59±0,001*†
<i>A. platensis</i>	0,57±0,001*†‡	0,6±0,01*†
<i>C. closterium</i>	0,74±0,01*†‡♦	0,82±0,01*†‡♦
<i>P. purpureum</i>	0,74±0,001*†‡♦	0,85±0,01*†‡♦
Control	0,77±0,01	0,76±0,01
Тимоциты		
<i>C. vulgaris</i>	0,48±0,001*	0,46±0,001*
<i>Coelastrella sp.</i>	0,48±0,01*	0,47±0,01†
<i>A. platensis</i>	0,5±0,01†‡	0,54±0,001*†‡
<i>C. closterium</i>	0,55±0,01*†‡♦	0,52±0,01*†‡♦
<i>P. purpureum</i>	0,56±0,01*†‡♦	0,56±0,01*†‡♦
Control	0,51±0,001	0,47±0,001

Примечание. $p < 0,05$ с контролем, † с *C. vulgaris*, ‡ с *Coelastrella sp.*, ♦ с *A. platensis*, ♦ с *C. closterium*.

Таблица 2. Влияние масляных экстрактов микроводорослей на уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови мышей-самок C57Bl6

Table 2. Effect of microalgae oil extracts on serum immunoglobulin levels in female C57Bl6 mice

Параметры	Иммуноглобулины, г/л		
	IgG	IgM	IgA
<i>C. vulgaris</i>	6,04±0,32	0,86±0,02	1,21±0,02*
<i>Coelastrella</i> sp.	10,36±0,28*†	0,98±0,16†	1,22±0,02
<i>A. platensis</i>	5,49±0,08‡	0,92±0,05†	1,24±0,02†
<i>C. closterium</i>	5,54±0,02‡	0,95±0,06†	1,25±0,03
<i>P. purpureum</i>	5,54±0,09‡	0,81±0,02*†‡♦	1,26±0,01†‡
Control	5,68±0,17	0,87±0,01	1,24±0,02

Примечание. $p < 0,05$ * с контролем, † с *C. vulgaris*, ‡ с *Coelastrella* sp., ♦ с *A. platensis*, ♦ с *C. closterium*.

В заключение мы исследовали влияние экстрактов микроводорослей на уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови животных (см. табл. 2). Употребление в пищу экстракта *Coelastrella* sp. способствовало увеличению уровня IgG, экстракт *P. purpureum* значимо снижал уровни IgM, экстракт *C. vulgaris* существенно снижал уровни IgA в сыворотке крови по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Наличие в составе микроводорослей белков, аминокислот, витаминов, каротиноидов, минералов, незаменимых жирных кислот и полисахаридов может быть использовано в качестве биологически активных добавок [3, 9]. Показано, что *A. platensis* проявляет иммуностимулирующее действие, влияет на кроветворение, активирует синтез иммуноглобулинов и цитокинов, способствует активации макрофагов, Т- и В-лимфоцитов [9].

С учетом наличия в составе микроводорослей широкого спектра биологически активных веществ, способных воздействовать на метаболизм в организме человека и животных, в данной работе исследовано влияние приема пищи, обогащенной масляным экстрактом микроводорослей, на показатели гемопоэза и иммунной системы у лабораторных животных. Показано, что экстракт *C. vulgaris* и *C. closterium* проявляет ингибирующее влияние на процесс миелопоэза, в частности снижает уровни лейкоцитов в периферической крови и не воздействует на эритропоэз и накопление железа в эритроцитах. По литературным данным, прием в пищу *C. vulgaris* кроликами в дозировке от 0,5 г/кг увеличивал накопление железа в эритроцитах [10]. Показано, что *C. vulgaris* у мышей со свинцовым отравлением (50 мг/кг) способствует миелопоэзу [11]. На мышах, пролеченных *C. vulgaris*, исследовали влияние стресса (однократного и многократного) на гемопоэз [12]. Отмечено уменьшение количества гемопоэтических стволовых клеток при обоих типах стресса, но при однократном стрессе выявлено более выраженное угнетение гемопоэза, однако прием *C. vulgaris* отменял ингибирующее влияние стресса на гемопоэз. У животных (мыши, собаки) с индуцированным циклофосфаном или же гамма-облучением, нарушением кроветворения оценивали влияние *per os* введения

A. platensis [13]. Так, *A. platensis* в дозировке 30 и 60 мг/кг увеличивало количество лейкоцитов в периферической крови, но не влияло на количество эритроцитов и уровень гемоглобина. Кормление коралловой форели *Plectropomus leopardus* микроводорослью *A. platensis* значимо увеличивает прирост массы, количество эритроцитов, лейкоцитов и уровень гемоглобина [14]. Показан цитотоксический эффект спиртового экстракта *A. platensis* на опухолевые клетки человека [15]. Полисахарид из *A. platensis* увеличивал селезеночный и тимокитарный индексы, количество лейкоцитов и лимфоцитов, а также снижал уровни в сыворотке крови TNF- α , IL-10, IFN- γ *in vivo*, а *in vitro* стимулировал пролиферацию и продукцию NO, TNF- α , IL-6 макрофагальной линией RAW 264.7 [16].

По нашим данным, экстракты микроводорослей влияли на популяционный состав лейкоцитов, в частности *Coelastrella* sp., *C. closterium* и *P. purpureum* способствовали увеличению доли нейтрофилов, *P. purpureum* инициировал увеличение доли эозинофилов, *A. platensis* и *C. closterium* способствовали уменьшению доли моноцитов, а *C. closterium* и *P. purpureum* уменьшали долю лимфоцитов в периферической крови мышей. У больных с ВИЧ-инфекцией в результате приема *A. platensis* отмечен прирост количества CD4+ лимфоцитов в периферической крови [17]. Водный экстракт *C. vulgaris* 1000 мг/кг внутривенно вводили крысам F344/DuCrj в течение 14 суток до и после индукции иммуносупрессии циклофосфаном 50 мг/кг и оценивали количество ядросодержащих клеток костного мозга, спленоцитов и лейкоцитов в периферической крови [18]. Отмечено увеличение количества клеток в костном мозге на 7-е сутки после иммуносупрессии, спленоцитов – на 11-е сутки и лейкоцитов – на 7-е сутки в группе, получавшей лечение микроводорослью. *P. purpureum* снижают формирование пенных клеток и секрецию TNF- α , IL-6 макрофагальной линией RAW 264.7 [19]. *C. closterium* снижает продукцию TNF- α моноцитарной линией THP-1 [19].

В большинстве случаев нами отмечено негативное воздействие экстрактов микроводорослей на пролиферативный потенциал спленоцитов, а

в отношении тимоцитов выявлено разнонаправленное влияние экстрактов микроводорослей на функциональную активность. По большей части экстракты микроводорослей существенно не влияли на уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови животных. В доступной литературе нами не найдено исследований по влиянию микроводорослей на пролиферативный потенциал спленоцитов и тимоцитов. В работе [10] показано, что *C. vulgaris* увеличивал уровни IgG и IgM у кроликов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, экстракты микроводорослей способны вызывать развитие лейкопении с одновременным увеличением доли гранулоцитов и снижением доли моноцитов и лимфоцитов, снижение уровня гемоглобина, а также подавление клеточного иммунитета, что следует учитывать при выборе микроводорослей в качестве компонентов при производстве кормов для животных.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Tabarзад М., Атабаки В., Хоссеинабади Т. Anti-inflammatory activity of bioactive compounds from microalgae and cyanobacteria by focusing on the mechanisms of action // *Molecular Biology Reports*. 2020. Vol. 47, no. 8. P. 6193–6205. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05562-9>.
2. Lauritano C., Helland K., Riccio G., Andersen J. H., Ianora A., Hansen E. H. Lysophosphatidylcholines and chlorophyll-derived molecules from the diatom *Cylindrotheca closterium* with anti-inflammatory activity // *Marine Drugs*. 2020. Vol. 18, no. 3. P. 166. <https://doi.org/10.3390/md18030166>.
3. Frumento D., Aliakbarian B., Casazza A. A., Converti A., Al Arni S., da Silva M. F. *Chlorella vulgaris* as a lipid source: cultivation on air and seawater-simulating medium in a helicoidal photobioreactor // *Biotechnology Progress*. 2016. Vol. 32, no. 2. P. 279–284. <https://doi.org/10.1002/btpr.2218>.
4. Lupatini A. L., Colla L. M., Canan C., Colla E. Potential application of microalga *Spirulina platensis* as a protein source // *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2017. Vol. 97, no. 3. P. 724–732. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7987>.
5. Cheng D., Wan Z., Zhang X., Li J., Li H., Wang C. Dietary *Chlorella vulgaris* ameliorates altered immunomodulatory functions in cyclophosphamide-induced immunosuppressive mice // *Nutrients*. 2017. Vol. 9, no. 7. P. 708. <https://doi.org/10.3390/nu9070708>.
6. Khan S., Mobashar M., Mahsood F. K., Javaid S., Abdel-Wareth A. A., Ammanullah H., et al. Spirulina inclusion levels in a broiler ration: evaluation of growth performance, gut integrity, and immunity // *Tropical Animal Health and Production*. 2020. Vol. 52, no. 6. P. 3233–3240. <https://doi.org/10.1007/s11250-020-02349-9>.
7. Abdel-Aziem S. H., Abd El-Kader H. A. M., Ibrahim F. M., Sharaf H. A., El Makawy A. I. Evaluation of the alleviative role of *Chlorella vulgaris* and *Spirulina platensis* extract against ovarian dysfunctions induced by monosodium glutamate in mice // *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*. 2018. Vol. 16, no. 2. P. 653–660. <https://doi.org/10.1016/j.jgeb.2018.05.001>.
8. Neumann U., Derwenskus F., Gille A., Louis S., Schmid-Staiger U., Briviba K., et al. Bioavailability and safety of nutrients from the microalgae *Chlorella vulgaris*, *Nannochloropsis oceanica* and *Phaeodactylum tricornutum* in C57BL/6 mice // *Nutrients*. 2018. Vol. 10, no. 8. P. 965. <https://doi.org/10.3390/nu10080965>.
9. Blinkova L. P., Gorobets O. B., Batur A. P. Biological activity of spirulina // *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2001. Vol. 2. P. 114–118.
10. Abdelnour S. A., Sheiha A. M., Taha A. E., Swelum A. A., Alarifi S., Alkahtani S., et al. Impacts of enriching growing rabbit diets with *Chlorella vulgaris* microalgae on growth, blood variables, carcass traits, immunological and antioxidant indices // *Animals (Basel)*. 2019. Vol. 9, no. 10. P. 788. <https://doi.org/10.3390/ani9100788>.
11. Queiroz M. L. S., da Rocha M. C., Torello C. O., de Souza Queiroz J., Bincoletto C., Morgano M. A., et al. *Chlorella vulgaris* restores bone marrow cellularity and cytokine production in lead-exposed mice // *Food and Chemical Toxicology*. 2011. Vol. 49, no. 11. P. 2934–2941. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.06.056>.
12. Souza Queiroz J., Barbosa C. M. V., da Rocha M. C., Bincoletto C., Paredes-Gamero E. J., de Souza Queiroz M. L., et al. *Chlorella vulgaris* treatment ameliorates the suppressive effects of single and repeated stressors on hematopoiesis // *Brain, Behavior, and Immunity*. 2013. Vol. 29. P. 39–50. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.12.001>.
13. Zhang H. Q., Lin A. P., Sun Y., Deng Y. M. Chemo- and radio-protective effects of polysaccharide of *Spirulina platensis* on hemopoietic system of mice and dogs // *Acta Pharmacologica Sinica*. 2001. Vol. 22, no. 12. P. 1121–1124.
14. Yu W., Wen G., Lin H., Yang Y., Huang X., Zhou C., et al. Effects of dietary *Spirulina platensis* on growth performance, hematological and serum biochemical parameters, hepatic antioxidant status, immune responses and disease resistance of Coral trout *Plectropomus leopardus* (Lacepede, 1802) // *Fish & Shellfish Immunology*. 2018. Vol. 74. P. 649–655. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.01.024>.
15. Bechelli J., Coppage M., Rosell K., Liesveld J. Cytotoxicity of algae extracts on normal and malignant cells // *Leukemia Research and Treatment*. 2011. <https://doi.org/10.4061/2011/373519>.
16. Wu X., Liu Z., Liu Y., Yang Y., Shi F., Cheong K. L., et al. Immunostimulatory effects of polysaccharides from *Spirulina platensis* in vivo and vitro and their activation mechanism on RAW246.7 macrophages // *Marine Drugs*. 2020. Vol. 18, no. 11.

P. 538. <https://doi.org/10.3390/md18110538>.

17. Ngo-Matip M.-E., Pieme C. A., Azabji-Kenfack M., Moukette B. M., Korosky E., Stefani P., et al. Impact of daily supplementation of *Spirulina platensis* on the immune system of naïve HIV-1 patients in Cameroon: a 12-months single blind, randomized, multicenter trial // *Nutrition Journal*. 2015. Vol. 14. Article number 70. <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0058-4>.

18. Hasegawa T., Yoshikai Y., Okuda M., Nomoto K. Accelerated restoration of the leukocyte number and augmented resistance against *Escherichia coli* in cyclophosphamide-treated rats orally administered with a hot water extract of *Chlorella vulgaris* // *International Journal of Immunopharma-*

cology. 1990. Vol. 12, no. 8. P. 883–891. [https://doi.org/10.1016/0192-0561\(90\)90007-a](https://doi.org/10.1016/0192-0561(90)90007-a).

19. Kavitha M. D., Gouda K. G. M., Aditya Rao S. J., Shilpa T. S., Shetty N. P., Sarada R. Atheroprotective effect of novel peptides from *Porphyridium purpureum* in RAW 264.7 macrophage cell line and its molecular docking study // *Biotechnology Letters*. 2019. Vol. 41, no. 1. P. 91–106. <https://doi.org/10.1007/s10529-018-2621-5>.

20. Lauritano C., Helland K., Riccio G., Andersen J. H., Ianora A., Hansen E. H. Lysophosphatidylcholines and chlorophyll-derived molecules from the Diatom *Cylindrotheca closterium* with anti-inflammatory activity // *Marine Drugs*. 2020. Vol. 18, no. 3. P. 166. <https://doi.org/10.3390/md18030166>.

REFERENCES

1. Tabarzad M., Atabaki V., Hosseinabadi T. Anti-inflammatory activity of bioactive compounds from microalgae and cyanobacteria by focusing on the mechanisms of action. *Molecular Biology Reports*. 2020;47(8):6193–6205. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05562-9>.

2. Lauritano C., Helland K., Riccio G., Andersen J. H., Ianora A., Hansen E. H. Lysophosphatidylcholines and chlorophyll-derived molecules from the diatom *Cylindrotheca closterium* with anti-inflammatory activity. *Marine Drugs*. 2020;18(3):166. <https://doi.org/10.3390/md18030166>.

3. Frumento D., Aliakbarian B., Casazza A. A., Converti A., Al Arni S., da Silva M. F. *Chlorella vulgaris* as a lipid source: cultivation on air and seawater-simulating medium in a helicoidal photobioreactor. *Biotechnology Progress*. 2016;32(2):279–284. <https://doi.org/10.1002/btpr.2218>.

4. Lupatini A. L., Colla L. M., Canan C., Colla E. Potential application of microalga *Spirulina platensis* as a protein source. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2017;97(3):724–732. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7987>.

5. Cheng D., Wan Z., Zhang X., Li J., Li H., Wang C. Dietary *Chlorella vulgaris* ameliorates altered immunomodulatory functions in cyclophosphamide-induced immunosuppressive mice. *Nutrients*. 2017;9(7):708. <https://doi.org/10.3390/nu9070708>.

6. Khan S., Mobashar M., Mahsood F. K., Javaid S., Abdel-Wareth A. A., Ammanullah H., et al. Spirulina inclusion levels in a broiler ration: evaluation of growth performance, gut integrity, and immunity. *Tropical Animal Health and Production*. 2020;52(6):3233–3240. <https://doi.org/10.1007/s11250-020-02349-9>.

7. Abdel-Aziem S. H., Abd El-Kader H. A. M., Ibrahim F. M., Sharaf H. A., El Makawy A. I. Evaluation of the alleviative role of *Chlorella vulgaris* and *Spirulina platensis* extract against ovarian dysfunctions induced by monosodium glutamate in mice. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*. 2018;16(2):653–660. <https://doi.org/10.1016/j.jgeb.2018.05.001>.

8. Neumann U., Derwenskus F., Gille A., Louis S., Schmid-Staiger U., Briviba K., et al. Bioavailability

and safety of nutrients from the microalgae *Chlorella vulgaris*, *Nannochloropsis oceanica* and *Phaeodactylum tricornutum* in C57BL/6 mice. *Nutrients*. 2018;10(8):965. <https://doi.org/10.3390/nu10080965>.

9. Blinkova L. P., Gorobets O. B., Baturo A. P. Biological activity of spirulina. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2001;2:114–118.

10. Abdelnour S. A., Sheiha A. M., Taha A. E., Swelum A. A., Alarifi S., Alkahtani S., et al. Impacts of enriching growing rabbit diets with *Chlorella vulgaris* microalgae on growth, blood variables, carcass traits, immunological and antioxidant indices. *Animals (Basel)*. 2019;9(10):788. <https://doi.org/10.3390/ani9100788>.

11. Queiroz M. L. S., da Rocha M. C., Torello C. O., de Souza Queiroz J., Bincoletto C., Morgano M. A., et al. *Chlorella vulgaris* restores bone marrow cellularity and cytokine production in lead-exposed mice. *Food and Chemical Toxicology*. 2011;49(11):2934–2941. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.06.056>.

12. Souza Queiroz J., Barbosa C. M. V., da Rocha M. C., Bincoletto C., Paredes-Gamero E. J., de Souza Queiroz M. L., et al. *Chlorella vulgaris* treatment ameliorates the suppressive effects of single and repeated stressors on hematopoiesis. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2013;29:39–50. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.12.001>.

13. Zhang H. Q., Lin A. P., Sun Y., Deng Y. M. Chemo- and radio-protective effects of polysaccharide of *Spirulina platensis* on hemopoietic system of mice and dogs. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2001;22(12):1121–1124.

14. Yu W., Wen G., Lin H., Yang Y., Huang X., Zhou C., et al. Effects of dietary *Spirulina platensis* on growth performance, hematological and serum biochemical parameters, hepatic antioxidant status, immune responses and disease resistance of Coral trout *Plectropomus leopardus* (Lacepede, 1802). *Fish & Shellfish Immunology*. 2018;74:649–655. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.01.024>.

15. Bechelli J., Coppage M., Rosell K., Liesveld J. Cytotoxicity of algae extracts on normal and malignant cells. *Leukemia Research and Treatment*.

2011. <https://doi.org/10.4061/2011/373519>.

16. Wu X., Liu Z., Liu Y., Yang Y., Shi F., Cheong K. L., et al. Immunostimulatory effects of polysaccharides from *Spirulina platensis* in vivo and vitro and their activation mechanism on RAW246.7 macrophages. *Marine Drugs*. 2020;18(11):538. <https://doi.org/10.3390/md18110538>.

17. Ngo-Matip M.-E., Pieme C. A., Azabji-Kenfack M., Moukette B. M., Korosky E., Stefani P., et al. Impact of daily supplementation of *Spirulina platensis* on the immune system of naïve HIV-1 patients in Cameroon: a 12-months single blind, randomized, multicenter trial. *Nutrition Journal*. 2015;14. Article number 70. <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0058-4>.

18. Hasegawa T., Yoshikai Y., Okuda M., Nomoto K. Accelerated restoration of the leukocyte number and augmented resistance against *Esche-*

richia coli in cyclophosphamide-treated rats orally administered with a hot water extract of *Chlorella vulgaris*. *International Journal of Immunopharmacology*. 1990;12(8):883-891. [https://doi.org/10.1016/0192-0561\(90\)90007-a](https://doi.org/10.1016/0192-0561(90)90007-a).

19. Kavitha M. D., Gouda K. G. M., Aditya Rao S. J., Shilpa T. S., Shetty N. P., Sarada R. Atheroprotective effect of novel peptides from *Porphyridium purpureum* in RAW 264.7 macrophage cell line and its molecular docking study. *Biotechnology Letters*. 2019;41(1):91-106. <https://doi.org/10.1007/s10529-018-2621-5>.

20. Lauritano C., Helland K., Riccio G., Andersen J. H., Ianora A., Hansen E. H. Lysophosphatidylcholines and chlorophyll-derived molecules from the Diatom *Cylindrotheca closterium* with anti-inflammatory activity. *Marine Drugs*. 2020;18(3):166. <https://doi.org/10.3390/md18030166>.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

А. П. Лыков,

к.м.н., ведущий научный сотрудник,
Научно-исследовательский институт клинической
и экспериментальной лимфологии –
филиал Института цитологии и генетики СО РАН,
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2,
Российская Федерация;
старший научный сотрудник,
Новосибирский научно-исследовательский
институт туберкулеза Минздрава РФ,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, 81А,
Российская Федерация,
aplykov2@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4897-8676>

И. П. Уваров,

руководитель,
Управление ветеринарии города Новосибирска,
630091, г. Новосибирск, ул. Достоевского, 9,
Российская Федерация,
79139206791@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1378-5671>

Р. Г. Геворгиз,

к.б.н., старший научный сотрудник,
Институт биологии южных морей
им. А. О. Ковалевского РАН,
299011, г. Севастополь, пр. Нахимова, 2,
Российская Федерация,
r.gevorgiz@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8017-5593>

С. Н. Железнова,

младший научный сотрудник,
Институт биологии южных морей
им. А. О. Ковалевского РАН,
299011, г. Севастополь, пр. Нахимова, 2,
Российская Федерация,
zheleznovasveta@yandex.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alexander P. Lykov,

Cand. Sci. (Medicine), Leading Researcher,
Research Institute of Clinical
and Experimental Lymphology – Branch
of Institute of Cytology and Genetics,
2, Timakov St., Novosibirsk, 630060,
Russian Federation;
Senior Researcher,
Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81 A, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040,
Russian Federation,
aplykov2@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4897-8676>

Ivan P. Uvarov,

Head of the Department of Veterinary
Medicine of the city of Novosibirsk,
9, Dostoevsky St., Novosibirsk, 630091,
Russian Federation,
79139206791@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1378-5671>

Ruslan G. Gevorgiz,

Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher,
Institute of Biology of the Southern Seas
named after A. O. Kovalevsky RAS,
2, Nakhimov Ave., Sevastopol, 299011,
Russian Federation,
r.gevorgiz@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8017-5593>

Svetlana N. Zhelezнова,

Junior Researcher,
Institute of Biology of the Southern Seas
named after A. O. Kovalevsky RAS,
2, Nakhimov Ave., Sevastopol, 299011,
Russian Federation,
zheleznovasveta@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1800-5902>

О. В. Повещенко,

д.м.н., заведующая лабораторией,
Научно-исследовательский институт клинической
и экспериментальной лимфологии –
филиал Института цитологии и генетики СО РАН,
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2,
Российская Федерация,
poveschenkoov@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1378-5671>

Вклад авторов

А. П. Лыков – дизайн исследования; выполнение
экспериментальных исследований
с лабораторными животными; обработка данных
и построение графиков.
И. П. Уваров – дизайн исследования.
Р. Г. Геворгиз – дизайн исследования; выполнение
работы по наращиванию, лиофилизации
микроорганизмов; обработка данных и построение
графиков.
С. Н. Железнова – выполнение работы
по наращиванию, лиофилизации микроорганизмов.
О. В. Повещенко – дизайн исследования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта
интересов.

*Все авторы прочитали и одобрили
окончательный вариант рукописи.*

Информация о статье

*Поступила в редакцию 02.07.2021.
Одобрена после рецензирования 15.02.2022.
Принята к публикации 28.02.2022.*

<https://orcid.org/0000-0003-1800-5902>

Olga V. Poveschenko,

Dr. Sci. (Medicine), Head of Laboratory,
Research Institute of Clinical
and Experimental Lymphology – Branch
of Institute of Cytology and Genetics,
2, Timakov St., Novosibirsk, 630060,
Russian Federation,
poveschenkoov@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1378-5671>

Contribution of the authors

Alexander P. Lykov – research design;
performing experimental studies with
laboratory animals; data processing
and graphing.
Ivan P. Uvarov – research design.
Ruslan G. Gevorgiz – research design;
performance of work on building up,
lyophilization of microorganisms;
data processing and graphing.
Svetlana N. Zheleznova – performance
of work on building up, lyophilization
of microorganisms.
Olga V. Poveschenko – research design.

Conflict interests

The authors declare no conflict of interests
regarding the publication of this article.

*The final manuscript has been read
and approved by all the co-authors.*

Information about the article

*The article was submitted 02.07.2021.
Approved after reviewing 15.02.2022.
Accepted for publication 28.02.2022.*