

Д.Л. АМИНИН, И.Г. АГАФОНОВА, Г.Н. ЛИХАЦКАЯ,
Е.Л. ЧАЙКИНА, М.М. АНИСИМОВ

Лаборатория биоиспытаний ТИБОХ ДВО РАН: история и перспективы исследований биологически активных соединений

Основное научное направление лаборатории биоиспытаний и механизма действия биологически активных веществ ТИБОХ ДВО РАН – изучение биологической активности природных и синтетических соединений. В обзоре рассматриваются основные достижения лаборатории начиная с момента ее основания в 1974 г. и до наших дней. Описываются успехи в изучении фиторегулирующей, антимикробной, цитотоксической и противоопухолевой активности, результаты поиска соединений с иммуномодулирующими свойствами. Рассматриваются результаты исследования цитопротекторов на моделях ишемии и инфаркта миокарда, инсульта головного мозга и артериальной гипертензии; приводятся достижения в области реконструкции биологически активных соединений в бислойные липидные мембраны и компьютерного моделирования пространственной структуры молекул и их взаимодействия с внутриклеточными и мембранными мишенями.

Ключевые слова: биологически активные природные и синтетические соединения, поиск биологической активности.

Laboratory of bioassays of the PIBOC FEB RAS: history and prospects of research on biologically active compounds. D.L. AMININ, I.G. AGAFONOVA, G.N. LIKHATSKAYA, E.L. CHAYKINA, M.M. ANISIMOV (G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok).

The main scientific direction of the laboratory of bioassays and mechanism of action of biologically active compounds of the PIBOC FEB RAS is the study on the biological activity of natural and synthetic compounds. The review examines the main achievements of the laboratory, since its foundation in 1974, to our days. The advances in the study of phyto-regulatory, antimicrobial, cytotoxic and antitumor activities; search for compounds with immunomodulatory properties; study of cytoprotectors on models of ischemia and myocardial infarction, cerebral stroke and arterial hypertension; reconstruction of biologically active compounds into bilayer lipid membranes; computer simulation of spatial structures of molecules and their interaction with intracellular and membrane targets are described.

Key words: biologically active natural and synthetic compounds, search for biological activity.

Лаборатория биоиспытаний была создана в 1974 г. и в 1989 г. переименована в лабораторию биоиспытаний и механизма действия биологически активных веществ. Первым ее руководителем с 1974 по 2003 г. был д.б.н., профессор Михаил Михайлович Анисимов. С 2003 г. по настоящее время лабораторию возглавляет д.б.н. Дмитрий Львович Аминин.

Основные научные направления лаборатории: изучение биологической активности природных и синтетических веществ; скрининг химических соединений для обнаружения

*АМИНИН Дмитрий Львович – доктор биологических наук, заведующий лабораторией, АГАФОНОВА Ирина Григорьевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ЛИХАЦКАЯ Галина Николаевна – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник, ЧАЙКИНА Елена Леонидовна – научный сотрудник, АНИСИМОВ Михаил Михайлович – доктор биологических наук, профессор (Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток). *E-mail: daminin@piboc.dvo.ru

противомикробной, цитотоксической, гемолитической, эмбриотоксической и противоопухолевой активности на моделях культур клеток животных и человека; поиск соединений с гепатозащитными и иммуномодулирующими свойствами; исследование веществ, обладающих протекторными свойствами на экспериментальных моделях ишемии и инфаркта миокарда, инсульта головного мозга, артериальной гипертензии, фиброза и цирроза печени; изучение фиторегулирующей активности на моделях проростков сельскохозяйственных растений; реконструкция соединений в бислойные липидные мембраны и исследование их влияния на проницаемость биомембран; установление зависимости между структурой веществ и их биологической активностью; компьютерное моделирование пространственных структур биологических молекул и их взаимодействия с внутриклеточными и мембранными мишенями.

Объектами исследования являются биологически активные вещества, выделенные из морских организмов, наземных растений Дальнего Востока и их синтетические аналоги. Биологическая активность экстрактов и индивидуальных соединений исследуется с помощью различных физико-химических и биохимических методов. Для биоиспытаний используются модельные бесклеточные системы, включающие липосомы, бислойные липидные мембраны, субстрат-ферментные тест-системы, лиганд-рецепторные тест-системы, а также культуры клеток животных и человека, включая различные трансгенные клетки со встроенными генами-репортерами, и экспериментальные животные с индуцированными заболеваниями.

В 70–90-е годы прошлого столетия под руководством М.М. Анисимова было проведено масштабное изучение противомикробной, цитотоксической, гемолитической и противоопухолевой активности тритерпеновых гликозидов голостанового, β -амиринового, даммаранового и лупанового рядов. В этой работе активное участие принимали сотрудники лаборатории В.В. Щеглов, Н.Г. Прокофьева, Е.Б. Шенцова, С.И. Стехова, М.И. Киселева, Л.И. Стригина, А.М. Попов, И.Г. Агафонова, Г.Н. Лихацкая, Д.Л. Аминин. В задачу исследований входило изучение влияния гликозидов на биосинтез стероидов, жирных кислот, белков и нуклеиновых кислот, на проницаемость биомембран для УФ-поглощающих соединений и ионов K^+ . В качестве тест-культур использовались культуры различных условно-патогенных бактерий и грибов, эмбрионы морских ежей, эритроциты и мышечные опухолевые клетки. Было оценено влияние различных факторов (композиционного состава, значения pH и температуры инкубационной среды, концентрации тестируемых клеток, времени инкубирования и способов введения веществ) на проявление мембранотропной активности гликозидов [11, 16, 35, 38, 42, 43, 59]. Результатом этих работ стало установление связи между химическим строением и биологической активностью тритерпеновых гликозидов. Были выявлены основные принципы действия гликозидов, позволившие рассматривать тритерпеновые гликозиды в качестве модификаторов структурно-функциональных свойств биологических и модельных липидных мембран.

В лаборатории были изучены физико-химические механизмы взаимодействия тритерпеновых и стероидных гликозидов с мембранами [24–26, 32, 33]. Сравнительное изучение свободных и гликозилированных тритерпеноидов и стероидов, выполненное Г.Н. Лихацкой, А.М. Поповым и их коллегами, выявило различия в механизмах их мембранотропного действия. Как показали исследования, ион-селективные каналы и неселективные поры, образованные гликозидами в мембранах, зависят от структуры агликонной и углеводной частей гликозидов, липидного состава мембран, структуры и количественного содержания стероидов в мембранах. Предложена молекулярная модель действия гликозидов на мембраны, объясняющая особенности стимулирующего действия на клетки низких концентраций и ингибирующего действия высоких концентраций гликозидов [26]. Работы Л.И. Стригиной, связанные с выделением и установлением структуры гликозидов хедерагина и полигонатозидов из дальневосточных растений, легли в основу исследований биологической активности этих природных соединений и молекулярных механизмов их действия [17, 40].

Д.Л. Амининым и М.М. Анисимовым с соавторами было показано, что причиной устойчивости клеток голотурии к собственным мембранолитическим тритерпеновым гликозидам (в частности, к голотоксину A_1 и кукумариозиду G_1) являются очень низкое содержание в этих клетках свободных Δ^5 -стеринов и наличие сульфатированных Δ^5 -стеринов и β -ксилозидов Δ^7 -стеринов [7, 12]. Установлено, что гликозиды голотурий играют важную роль в физиологии организма-продуцента, принимая участие в регуляции процессов размножения этих животных. Показано, что голотоксин A_1 синхронизирует (ингибирует) спонтанное мейотическое созревание ооцитов голотурий, осуществляя тем самым функцию половых гормонов созревания [5, 6, 8, 54]. Данные наблюдения могут быть полезны при разработке биотехнологий искусственного разведения трепанга.

Е.А. Пислягиным и Д.Л. Амининым с соавторами изучен механизм влияния иммуномодулирующего препарата кумазида на различные системы клеточного и гуморального иммунитета. Оказалось, что кумазид стимулирует фагоцитоз и бактерицидную активность лейкоцитов за счет активирования кислородзависимых механизмов киллинга, индуцирует продукцию ФНО- α , стимулирует синтез ИЛ-6 и ИФН- γ , усиливает исходно сниженную экспрессию CD3, CD4, CD8, увеличивает количество антителообразующих клеток, оказывает радиозащитное действие, стимулируя процессы кроветворения, обладает противоопухолевым действием и существенно повышает устойчивость животных к экспериментальным бактериальным инфекциям. Изучен механизм иммуномодулирующего действия кукумариозидов A_2-2 (CA_2-2). Показано, что максимальный иммуностимулирующий эффект гликозида лежит в наномолярном диапазоне концентраций. CA_2-2 вызывает усиление адгезии, распластывания, подвижности и пролиферации иммунных клеток, увеличение синтеза в них АФК и NO, активацию iNOs и лизосомальной активности, меняет морфологию макрофагов, а также активует эти клетки *in vivo*. Изучено фармакокинетическое поведение CA_2-2 в организме животных при различных способах введения, установлены фармакокинетические параметры и распределение гликозида в органе-мишени [57, 58, 72, 74]. Были выявлены молекулярные механизмы иммуномодулирующих свойств CA_2-2 . Методами протеомики выявлен ряд внутриклеточных белков, принимающих непосредственное участие в регуляции активности иммунных клеток, экспрессия которых регулируется в спленоцитах мыши после их инкубирования с CA_2-2 . Впервые доказано, что мембранными молекулярными мишенями иммуномодулирующего действия CA_2-2 являются пуриновые рецепторы P2X4 типа, обеспечивающие Ca^{2+} проводимость в мембране макрофагов. Установлено, что зрелые F4/80⁺ макрофаги с повышенной плотностью пуриновых P2X1 и P2X4 рецепторов представляют собой клетки-мишени, которые принимают участие в Ca^{2+} ответе на действие гликозида [55, 56, 73]. Данный цикл работ позволяет позиционировать недавно созданный иммуномодулирующий препарат «Кумазид» как инновационный.

Первые работы по противоопухолевой активности тритерпеновых гликозидов были выполнены Н.Г. Прокофьевой с соавторами. В результате выявлен противоопухолевый потенциал серии гликозидов голостанового, β -амиринового и даммаранового рядов *in vivo*, показана возможность усиления действия 5-фторурацила и циклофосфана тритерпеновыми гликозидами, установлено, что противоопухолевая активность гликозидов хедерагенина значительно усиливается на фоне искусственной гипергликемии [13, 34, 36].

Позднее Е.С. Менчинской, Д.Л. Амининым и другими сотрудниками лаборатории было установлено, что гликозиды голотурий CA_2-2 и фрондозид А проявляют свойства цитостатиков, блокируют пролиферацию опухолевых клеток и клеточный цикл в S-фазе или фазе митоза G_2/M в зависимости от типа опухолевых клеток, включая устойчивые к цисплатину клетки. Гликозиды вызывают апоптоз опухолевых клеток по каспазозависимому пути, минуя р53-зависимый путь, а также подавляют формирование и рост колоний опухолевых клеток человека, в том числе устойчивых к действию цисплатина, что свидетельствует об их способности тормозить процесс метастазирования. Доказано, что применение CA_2-2 *in vivo* вызывает достоверное увеличение средней продолжительности

жизни животных с инокулированной асцитной карциномой Эрлиха. Кукумариозид А₂-2 и фрондозид А, а также их комплексы с холестерином ингибируют активность мембранного Р-гликопротеина в опухолевых клетках и тем самым блокируют мультилекарственную устойчивость опухолевых клеток [30, 53, 67, 70, 71]. Эта серия исследований свидетельствует о большом терапевтическом потенциале тритерпеновых гликозидов голотурий и перспективе их использования в качестве противоопухолевых средств.

Ю.Н. Лоенко с коллегами исследовали противоопухолевую и иммуномодулирующую активность и механизм действия серии индивидуальных биополимеров морских организмов – митилана, кораллана и ряда других биогликанов морских моллюсков Индопацифики. Изучена возможность применения морских биополимеров в комбинации с известными лекарственными средствами для достижения аддитивного эффекта [28].

Е.Л. Чайкиной и М.М. Анисимовым с соавторами исследована фиторегулирующая активность большой серии природных и синтетических соединений, таких как различные классы липидов, стеринов, пигментов, фенольных соединений, полисахаридов и экстрактов ряда растений, в том числе бурых водорослей, а также полисахаридов, выделенных из морских водорослей: ламинарана и фукоидана из *L. cichorioides*, полиманнуровой кислоты и фукоидана из *F. evanescens*, антивира и β -D-глюкоолигосахаридов – продуктов ферментативной трансформации ламинарана. В качестве тест-культур использовали проростки огурца, сои, гречихи и ячменя. Установлены культуры, проростки которых чувствительны к фиторегулирующему действию, и параметры этого регулирующего действия; отобраны наиболее перспективные соединения, использование которых может привести к увеличению урожайности, выносливости различных культур и их устойчивости к бактериальным и вирусным инфекциям [9, 10, 60–65, 69].

А.Е. Юрченко (Демина) и М.М. Анисимов вместе с другими сотрудниками института провели систематическое изучение влияния структуры природных и синтетических циклопентановых β, β' -трикетонов (корусканон А и В и их синтетические аналоги с различной степенью структурного сходства) на их рострегулирующую активность. Отмечено, что под действием этих соединений происходит стимулирование работы белок-синтетического аппарата меристематических клеток проростков, увеличивается в корнях проростков содержание общего растворимого белка на фоне ингибирования их роста, повышается содержание аминокислот, принимающих участие в защите растений от стрессовых повреждений клеток. Установлено, что изученные соединения проявляют свойства ретардантов – регуляторов роста, способствующих большей устойчивости растений к неблагоприятным факторам среды и тем самым повышающих урожайность сельскохозяйственных культур. В полевых экспериментах показано, что обработка посевов гречихи растворами некоторых циклопентановых β, β' -трикетонов приводит к существенному росту урожайности. Это свидетельствует о целесообразности введения их в практику возделывания гречихи в южных районах Приморского края [20, 37, 45].

В результате многолетних исследований, в том числе испытаний в условиях открытого грунта во Всероссийском НИИ сои (г. Благовещенск) и ДальНИИСХ (г. Хабаровск), из экологически чистого сырья был получен новый ускоритель роста растений – препарат ДВ-47-4. Препарат активно стимулирует ростовые и продукционные процессы в овощных, зернобобовых, плодовых и цветочных культурах, значительно снижает содержание нитратов, пестицидов, гербицидов и солей тяжелых металлов в плодах овощных растений, что позволяет получать экологически чистую продукцию [18, 27, 44].

Е.А. Чингизовой, Е.Л. Чайкиной и М.М. Анисимовым с соавторами выполнен цикл работ по изучению низкомолекулярных метаболитов водорослей Охотского и Японского морей. Впервые были получены данные о биологической активности как суммарных экстрактов, так и отдельных классов низкомолекулярных метаболитов морских водорослей, показаны значимые различия в биологической активности общего, гидрофильного и липофильного экстрактов морских водорослей. Для ряда экстрактов, липидов и фотосинтетических пигментов установлена цитотоксическая, гемолитическая, противомикробная,

фиторегулирующая и антиоксидантная активность, изучена зависимость биологической активности от места и времени сбора водорослевого материала. Из бурых водорослей *F. evanescens* и *E. fistulosa* выделены глицерогликолипиды, проявляющие наибольшую противомикробную активность в отношении микроорганизмов *S. aureus* и *C. albicans* и представляющие интерес в качестве потенциальных противомикробных соединений [14, 15, 29, 41, 61, 66].

Благодаря исследованиям И.Г. Агафоновой с соавторами в лаборатории были освоены методы индуцирования различных экспериментальных патологий у подопытных животных и отработана оценка этих состояний с помощью метода магнитно-резонансной томографии (МРТ). Большой цикл работ выполнен по исследованию противоинсультных (противоишемических) свойств препарата «Гистохром». На модели экспериментального геморрагического инсульта были изучены изменения, возникающие в перифокальной области головного мозга животных, и возможности проведения противоинсультной терапии. Методом МРТ было показано, что назначение препарата «Гистохром» в эксперименте уменьшает выраженность изменений в перифокальной области, а в клинических условиях ускоряет динамику регресса общемозговых и менингеальных симптомов и улучшает реологические свойства крови [19, 39]. Потенциальные противоинсультные свойства этого препарата и 6-гидрокси-2,3-диглутатионильного производного 7-этилнафтазарина (ДГЭ) были исследованы на модели ишемического инсульта. Установлено, что исследуемые соединения сокращают зону ишемии, приводят к ускоренному восстановлению коллатерального кровотока в мозге крыс, быстрейшему уменьшению зоны цитотоксического отека и практически полному восстановлению неврологического статуса, увеличивают среднюю продолжительность жизни экспериментальных животных [4, 50]. Кроме того, для ДГЭ на модели экспериментальной ишемии миокарда мышей был получен выраженный положительный кардиопротекторный эффект [21]. В экспериментах с преждевременно стареющими крысами линии OXYS на модели хронической ишемии выявлены позитивное влияние гистохрома на состояние сосудистого русла головного мозга, усиление коллатерального кровотока и проявление свойств вазодилататора, способствующие восстановлению поисково-исследовательской активности и снижению тревожности крыс [1, 3, 22, 47, 52]. Методами ангиографии и морфометрической томографии изучено влияние гистохрома на изменение эндотелиальных свойств церебральных артерий в модели артериальной гипертензии, сопровождающейся компенсаторной вазодилатацией в корковой области церебральных артерий и артериостенозом во внутренней капсуле ренальных артерий. Показано, что гистохром оказывает не прямое вазодилатирующее воздействие на артерии в области интереса. Этот положительный терапевтический эффект способствует увеличению продолжительности жизни экспериментальных животных [2, 46, 51]. Результаты этих исследований позволили предложить новое назначение гистохрома – в качестве эффективного средства для терапии инсультов головного мозга.

Были поставлены такие модели заболеваний, как токсический гепатит, фиброз и цирроз печени, хроническая обструктивная болезнь легких, воспаления различных органов, имплантация солидной опухоли. На основе морфометрических данных томографии и ангиографии на модели экспериментального CCl_4 -гепатита крыс изучены гепатозащитные свойства препарата «Максар» и фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens* [23]. Противовоспалительная активность коуропитина (триптантрина) была продемонстрирована на модели экспериментального воспаления толстого кишечника у мышей. Выявлено, что препарат эффективно снимает воспаление у животных и увеличивает среднюю продолжительность более чем на 40 % [48, 49]. Изучена противоопухолевая активность широкого ряда соединений, в числе которых наиболее перспективными оказались производные 1,4-нафтохинонов [31] и 3-деметилубихинона Q2 [68].

В лаборатории биоиспытаний накоплен большой массив данных о биологической активности биомолекул и связи структура–активность, но взаимодействие биомолекул на атомном уровне структуры не установлено. В 1998 г. от профессора Е.А. Нурминского,

заведующего лабораторией суперкомпьютерных и распределенных вычислений Института автоматики и процессов управления (ИАПУ) ДВО РАН, поступило предложение об использовании суперкомпьютера для решения задач в области биоорганической химии и биохимии. На первом этапе объектами исследований, проводимых Г.Н. Лихацкой методами компьютерного моделирования, были липидные мембраны, низкомолекулярные биорегуляторы тритерпеновой и стероидной природы, интегральный белок наружной мембраны грамотрицательной бактерии *Yersinia pseudotuberculosis*, цитолизин и нейротоксины морской актинии и комплексы исследуемых молекул с мембранами. При содействии сотрудников ИАПУ были установлены программы по молекулярной динамике и докингу биомолекул, Кембриджская база рентгеноструктурных данных низкомолекулярных соединений и началось их освоение. Первыми пространственными структурами белков, которые были определены в ТИБОХ методами структурной биоинформатики, стали структуры нейротоксинов актиний. Ранее в лаборатории химии пептидов для них были установлены аминокислотные последовательности и изучена их биологическая активность. Методами молекулярного докинга получены полноатомные модели структур токсинов и построены комплексы этих токсинов с ионными каналами. В тесном сотрудничестве с другими лабораториями ТИБОХ методами компьютерного моделирования и структурной биоинформатики с высокой точностью построены полноатомные модели пространственных структур нескольких белков – поринов, иммуноглобулинсвязывающего белка Skp и фосфолипазы А грамотрицательных бактерий рода *Yersinia*. Проведена молекулярная симуляция поринов в липидном бислое, рассчитаны структуры комплексов поринов с антибиотиками, показаны структурные различия OmpF и OmpC поринов иерсиний, построены модели мутантных поринов и модель комплекса тримера Skp с иммуноглобулином человека IgG1. Получены пространственные структуры актинопоринов, нейротоксинов и ингибиторов Кунитц-типа тропической актинии *Heteractis crispa* (прежнее название *Radianthus macrodactylus*), а также актинопоринов актинии *Oulactis orientalis* из Японского моря; обнаружены различия актинопоринов из актиний тропических и северных морей. Построены модели комплексов пептидов актиний с белками-мишенями (G-актином, интегрином, трипсином, химотрипсином и ионными каналами). Получена полноатомная структура маннансвязывающего лектина из целомической жидкости морского ежа *Strongylocentrotus nudus*. Показано, что особенности субстратной специфичности лектина обусловлены различиями в строении петли, участвующей в образовании сайта связывания углеводов. Построена модель структуры маннансвязывающего лектина из дальневосточной голотурии *Apostichopus japonicus* (MBL-AJ) и бифункционального гибрида CmAP/MBL-AJ. Методом *in silico* мутагенеза и молекулярного докинга предсказаны мутации лектина с более высокой углеводсвязывающей активностью, что было подтверждено экспериментально с использованием рекомбинантного бифункционального гибрида.

Построены полноатомные модели пространственных структур гидролитических ферментов из морских организмов и бактерий и установлены структуры их активных центров, в том числе α -N-ацетилгалактозаминидазы из морской бактерии *Arenibacter latericus* КММ 426^T, модифицирующей антигены крови группы А; α -галактозидазы из морской бактерии *Pseudalteromonas* sp. КММ, модифицирующей антигены крови группы В; нуклеазы типа S1 из морского гриба *Penicillium melinii*; эндо-1,3- β -D-глюконазы моллюсков и их комплексов с молекулами субстрата, ингибитором и акцептором. Полноатомные модели пространственных структур получены также для хитозана и его производных, комплексов хитоолигосахаридов с ЛПС, фактором миелоидной дифференциации-2 и толл-подобным рецептором-4. Построены модели комплексов ЛПС с липидным бислоем, модифицированным ацильным производным хитозана, и определены потенциальные сайты связывания и энергии взаимодействия ЛПС с модифицированным бислоем.

За время существования лаборатории биоиспытаний ее сотрудники проводили совместные исследования практически со всеми научными подразделениями ТИБОХ. Наиболее активно развивался творческий союз с лабораториями: химии морских природных

соединений (рук. академик РАН, д.х.н. В.А. Стоник, ныне – к.х.н. Н.В. Иванчина), химии пептидов (рук. д.х.н. Э.П. Козловская), молекулярных основ антибактериального иммунитета (рук. д.х.н., профессор Т.Ф. Соловьева, ныне – к.х.н. В.Н. Давыдова), химии микробных метаболитов (рук. к.х.н. Ш.Ш. Афиятулло), органического синтеза природных соединений (рук. д.х.н. В.Ф. Ануфриев), химии ферментов (рук. д.х.н., профессор Т.Н. Звягинцева, ныне – д.х.н. С.П. Ермакова), химии природных хиноидных соединений (рук. д.х.н. С.А. Федорев), инструментальных и радиоизотопных методов анализа (рук. к.х.н. П.С. Дмитренко). Именно благодаря этому плодотворному сотрудничеству у лаборатории биоиспытаний появился шанс поработать с огромным разнообразием биологически активных соединений, что нашло отражение в большом количестве интересных совместных публикаций.

Следует отметить, что лаборатория биоиспытаний активно сотрудничала и продолжает сотрудничать со многими исследовательскими организациями России и зарубежных стран. Так, знакомство и совместные экспедиции на МЭС с Г.А. Бузниковым (Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова, Москва) принесли в наш институт методологию работы с эмбрионами морского ежа. Благодаря сотрудничеству с Ю.Г. Ровиным (Институт химии ДВНЦ АН СССР), А.С. Ивановым (НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва), Е.А. Корепановой (2-й МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, Москва), А.В. Лебедевым и Д.О. Левицким (Всесоюзный кардиологический научный центр, Москва), М.П. Борисовой, Л.Н. Ермишкиным и Г.Н. Берестовским (Институт биофизики РАН, Пущино) в лаборатории были поставлены методы БЛМ, сканирующей дифференциальной калориметрии, ион-селективных электродов и техника работы с липосомами. Совместная работа с М.Ю. Мартыновым (Российский государственный медицинский университет, Москва) послужила отправной точкой в МРТ исследованиях головного мозга животных, а сотрудничество с М.Е. Асташевым (Институт биофизики клетки, Пущино) позволило провести уникальные эксперименты с одиночными макрофагами методом пэтч-кламп. Большой вклад в развитие техники работы с трансгенными клеточными культурами внесли совместные проекты с Б.А. Маргулисом (Институт цитологии, Санкт-Петербург), а благодаря сотрудничеству с А.Г. Клыковым (Федеральный научный центр агроботехнологий Дальнего Востока им. А.К. Чайки, Уссурийск) ведется изучение фиторегулирующей активности химических соединений, в том числе в условиях открытого грунта. Компьютерное моделирование структур биомолекул и их комплексов проводилось в сотрудничестве с сотрудниками ИАПУ ДВО РАН Е.А. Нурминским, И.Б. Клышко, Е.В. Трифоновым и Г.А. Тарасовым, а также сотрудниками Института прикладной математики ДВО РАН М.А. Гузевым, Д.Б. Згонником и М.А. Шепеловым при поддержке Центра коллективного пользования «Дальневосточный вычислительный ресурс» на базе ИАПУ.

Международное сотрудничество лаборатории биоиспытаний отражено в успешных совместных научных проектах и грантах STEPI, NATO, PICES/SCOR, APEC, CRDF, МНТЦ и РФФИ-Тайвань с участием Джона Стайна (Dr. John Stein, Northwest Fisheries Science Center NOAA, Сиэтл, США), Ричарда Аддисона (Dr. Richard Addison, Institute of Ocean Sciences, Сидней, Канада), Дже Рионга О (Dr. Jae Ryoung Oh, Korea Ocean Research and Development Institute, Сеул, Корея), Макса Дейнзера (Dr. M. Deinzer, Oregon State University, Корваллис, Орегон, США), Михаэля Глокера (Dr. Michael Glocker, Proteome Center Rostock, Росток, Германия), Фридмана Хонекера (Dr. Friedemann Honecker, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Гамбург, Германия) и Юнь-Мин Вона (Dr. Yun-Ming Wang, National Chiao Tung University, Синьджу, Тайвань).

Сотрудники лаборатории биоиспытаний принимают активное участие в научных экспедициях института. Так, в 1975–1976 гг. М.М. Анисимов находился в служебной командировке в Республике Куба. Многие сотрудники принимали участие в подготовке и работе экспедиций на НИС «Профессор Богоров» и «Академик Опарин» в тропические районы Мирового океана и дальневосточные моря.

За время существования лаборатории было выполнено и защищено 9 диссертаций на соискание ученой степени кандидата биологических наук, 1 диссертация на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук и 2 диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агафонова И.Г., Колосова Н.Г., Мищенко Н.П., Чайкина Е.Л. Влияние гистохрома на состояние сосудов головного мозга и поисково-исследовательскую активность преждевременно стареющих крыс линии OXYS // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2007. Т. 134, № 4. С. 123.
2. Агафонова И.Г., Богданович Р.Н., Колосова Н.Г. Оценка нефропротективного потенциала гистохрома в условиях индуцированной артериальной гипертензии // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2015. Т. 160, № 8. С. 187–191.
3. Агафонова И.Г., Котельников В.Н., Мищенко Н.П., Колосова Н.Г. Сравнительное изучение влияния гистохрома и мексидола на структурно-функциональные характеристики мозга преждевременно стареющих крыс линии OXYS методом МРТ // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2010. Т. 150, № 12. С. 686–690.
4. Агафонова И.Г., Ануфриев В.Ф., Машнев Б.П., Козловская Э.П. Средство для лечения ишемии сосудов головного мозга: пат. 2625740 РФ. Заявл. 10.10.2016; опубл. 18.07.2017, Бюл. № 20.
5. Аминин Д.Л., Лебедев А.В., Левицкий Д.О. Влияние голотоксина A_1 на перенос ионов кальция через липидные модели биологических мембран // Биохимия. 1990. Т. 55, № 2. С. 270–275.
6. Аминин Д.Л., Анисимов М.М. Влияние голотоксина A_1 на транспорт Ca^{2+} и мейотическое созревание ооцитов голотурии *Stichopus japonicus* // Журн. эволюцион. биохимии и физиологии. 1990. Т. 26, № 1. С. 9–13.
7. Аминин Д.Л., Анисимов М.М., Мокрецова Н.Д., Стригина Л.И., Левина Э.В. Влияние тритерпеновых и стероидных гликозидов на овоциты, яйца и эмбрионы голотурии *Stichopus japonicus* и морского ежа *Strongylocentrotus nudus* // Биол. моря. 1986. № 3. С. 49–52.
8. Аминин Д.Л., Анисимов М.М. Содержание голотоксина в тканях голотурии *Stichopus japonicus* S. в разные сезоны года и их влияние на созревание ооцитов // Журн. эволюцион. биохимии и физиологии. 1987. Т. 23, № 4. С. 545–547.
9. Анисимов М.М., Чайкина Е.Л. Влияние гликозидов хедерагенина из *Caulophyllum robustum* Max. на рост корневых проростков *Cucumis sativus* L. // Химия растит. сырья. 2014. № 4. С. 183–188.
10. Анисимов М.М., Чайкина Е.Л., Соболевская М.П., Парская Н.С., Афиятуллоев Ш.Ш., Аминин Д.Л., Клыков А.Г. Влияние поликетидов из морского гриба *Penicillium thomii* Maire KMM 4675 на урожайность и рост проростков ярового ячменя // Рос. с.-х. наука. 2018. № 4. С. 21–24.
11. Анисимов М.М., Чирва В.Я. О биологической роли тритерпеновых гликозидов // Успехи совр. биол. 1980. Т. 6, № 3. С. 351–364.
12. Анисимов М.М., Аминин Д.Л., Ровин Ю.Г., Лихацкая Г.Н., Попов А.М., Кузнецова Т.А., Калиновская Н.И., Еляков Г.Б. Об устойчивости клеток голотурии *Stichopus japonicus* к действию эндотоксина – стихопозида А // Докл. АН СССР. 1983. Т. 270, № 4. С. 991–993.
13. Анисимов М.М., Прокофьева Н.Г., Киселева М.М., Агафонова И.Г., Агошкова О.В., Атопкина Л.Н., Уварова Н.И. Особенности противоопухолевого и мембранотропного действия 3- и 12-О-6-гликозидов 3-эпибетаулафолиентриола // Химиотерапия опухолей в СССР. 1987. Вып. 50. С. 154–158.
14. Анисимов М.М., Мартыас Е.А., Герасименко Н.И., Горовой П.Г. Противомикробная активность экстрактов и компонентов морских водорослей // Раст. ресурсы. 2012. Т. 48. С. 139–154.
15. Анисимов М.М., Мартыас Е.А., Чайкина Е.Л., Герасименко Н.И. Противомикробная, гемолитическая и фиторегулирующая активность липидных экстрактов из морских водорослей // Химия раст. сырья. 2010. Т. 4. С. 125–130.
16. Анисимов М.М. Тритерпеновые гликозиды и структурно-функциональные свойства мембран // Биол. науки. 1987. № 10. С. 49–63.
17. Анисимов М.М., Стригина Л.И., Горовой П.Г., Аминин Д.Л., Агафонова И.Г. Химический состав и медико-биологические свойства тритерпеновых гликозидов дальневосточного растения *Caulophyllum robustum* Maxim. (сем. Berberidaceae) // Раст. ресурсы. 2000. Т. 36, № 1. С. 107–129.
18. Ващенко А.П., Дега Л.А., Логачев В.В., Демина Е.А., Анисимов М.М. Рост и продуктивность растений сои при действии стимуляторов роста ДВ 47-4 и биостил // Сельхоз. биология. 2008. № 3. С. 110–114.
19. Гусев Е.И., Стоник В.А., Мартынов М.Ю., Гусева М.Р., Щукин И.А., Агафонова И.Г., Мищенко Н.П., Федорев С.А. Влияние гистохрома на динамику неврологических нарушений и МРТ-картины при экспериментальном геморрагическом инсульте // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. № 15. С. 61–66.
20. Демина Е.А., Шестак О.П., Новиков В.Л., Анисимов М.М. Рострегулирующее действие природных и синтетических 2-ацилциклопент-4-ен-1,3-диононов и их производных на проростки *Fagopyrum esculentum* // Химия раст. сырья. 2008. № 3. С. 107–110.
21. Закирова А.Е., Ануфриев В.Ф., Маханьков В.В., Дмитренко П.С., Агафонова И.Г. Изучение кардиопротекторных свойств 6-гидрокси-2,3-диглутатионил-7-этилнафтазарина на модели экспериментального инфаркта миокарда // Эксперим. и клин. фармакол. 2019. Т. 82, № 5. С. 14–19.

22. Карболина Е., Агафонова И., Сергеева И., Колосова Н. Гипоксия раннего возраста в развитии поведенческих дисфункций у крыс ускоренного старения OXYS и ее коррекция антиоксидантами // Успехи геронтологии. 2007. Т. 20, № 3. С. 46.
23. Кузнецова Т.А., Агафонова И.Г., Крохмаль Т.С., Звягинцева Т.Н., Филонова Н.В. Гепатопротекторные свойства фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens* // Тихоокеан. мед. журн. 2010. № 4 (42). С. 32–35.
24. Лихацкая Г.Н., Стригина Л.И., Попов А.М., Прокофьева Н.Г., Киселева М.И., Анисимов М.М. Действие стероидного гликозида полигонатозида С1 и его агликона пенногенина на опухолевые клетки, липосомы и бислойные липидные мембраны // Биол. мембраны. 1987. Т. 4, № 3. С. 290–297.
25. Лихацкая Г.Н., Яровая Т.П., Руднев В.С., Попов А.М., Анисимов М.М., Ровин Ю.Г. Образование комплекса тритерпенового гликозида голотурин А с холестерином в липосомальных мембранах // Биофизика. 1985. Т. 30, № 2. С. 358–359.
26. Лихацкая Г.Н. Тритерпеновые и стероидные гликозиды и мембраны // Молекулярные механизмы взаимодействия гликозидов с мембранами. Саарбрюккен: Lambert Acad. Publ. GmbH & Co., KG, 2011. С. 115.
27. Логачёв В.В., Губин Е.Н. Влияние нового удобрения ДВ-47-4 на продуктивность винограда сорта Цитронный Магарача // Виноградарство и виноделие. 2013. № 6. С. 2–5.
28. Лоенко Ю.Н. Биологическая активность и механизм действия биополимеров из морских организмов: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Владивосток, 1999. 62 с.
29. Мартыяс Е.А., Герасименко Н.И., Бусарова Н.Г., Юрченко Е.А., Скрипцова А.В., Анисимов М.М. Биологическая активность липидов и фотосинтетических пигментов *Saccharina cichorioides* (Miyabe) (сем. Laminariaceae). Сезонные изменения активности // Химия раст. сырья. 2012. Т. 1. С. 97–105.
30. Меньчикова Е.С., Аминин Д.Л., Сильченко А.С., Андриященко П.В., Авилос С.А., Калинин В.И., Стоник В.А. Средство, ингибирующее множественную лекарственную устойчивость опухолевых клеток: пат. 2494742 РФ. Заявл. 10.08.2012; опубл. 10.10.2013, Бюл. № 28.
31. Полоник С.Г., Прокофьева Н.Г., Агафонова И.Г., Уварова Н.И. Противоопухолевая и иммуностимулирующая активность s-ацетилгликозидов 5-гидрокси-1,4-нафтохинона (юглона) // Хим.-фарм. журн. 2003. Т. 37, № 8. С. 3–4.
32. Попов А.М., Лихацкая Г.Н., Ровин Ю.Г., Анисимов М.М., Стригина Л.И. Дискретный характер проводимости бислойных липидных мембран в присутствии тритерпенового гликозида каулозида С // Биофизика. 1983. Т. 28, вып. 2. С. 351.
33. Попов А.М., Ровин Ю.Г., Лихацкая Г.Н., Руднев В.С., Анисимов М.М. Особенности действия тритерпенового гликозида голотурин А на бислойные липид-стериновые мембраны // Докл. АН СССР. 1982. Т. 264, № 4. С. 987–990.
34. Прокофьева Н.Г., Анисимов М.М., Стригина Л.И., Киселева М.И., Гафуров Ю.М. Влияние реакции среды на цитотоксическую и противоопухолевую активность тритерпенового гликозида каулозида С // Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей. Черноголовка, 1987. С. 37.
35. Прокофьева Н.Г., Лихацкая Г.Н., Волкова О.В., Анисимов М.М., Киселева М.И., Ильин С.Г., Будина Т.А., Похило Н.Д. Действие бетулафолиентетраола на эритроцитарные и модельные мембраны // Биол. мембраны. 1992. Т. 9, № 9. С. 954–960.
36. Прокофьева Н.Г. Мембранотропная и противоопухолевая активность тритерпеновых гликозидов: автореф. ... канд. биол. наук. Владивосток, 1989. 24 с.
37. Реунов А.В., Лапшина Л.А., Демина Е.А., Шестак О.П., Анисимов М.М., Новиков В.Л. Влияние циклопентановых β,β' -трикетонов на ультраструктуру меристематических клеток корневого чехлика проростков *Cucumis sativus* L. // Цитология. 2008. Т. 50, № 2. С. 147–153.
38. Стехова С.И., Анисимов М.М., Атопкина Л.Н., Самошина Н.Ф., Похило Н.Д., Уварова Н.И. Связь между химическим строением и антистафилококковой активностью полиолов даммаранового ряда и их глюкозидов // Раст. ресурсы. 1998. Вып. 1. С. 51–56.
39. Стоник В.А., Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Гусева М.Р., Щукин И.А., Агафонова И.Г., Мищенко Н.П., Федорев С.А. Поиск веществ для лечения геморрагического инсульта. Использование магнитно-резонансной томографии в оценке эффективности гистохрома // Докл. АН. 2005. Т. 405, № 5. С. 696–698.
40. Стригина Л.И., Лихацкая Г.Н., Горовой П.Г. Стероидные гликозиды видов рода *Polygonatum* Mill. и их биологическая активность // Раст. ресурсы. 2003. Т. 39, № 3. С. 1–29.
41. Чайкина Е.Л., Дега Л.А., Пислягин Е.А., Анисимов М.М. Влияние водных экстрактов из морских водорослей на рост корней проростков сои (*Glucine max* (L.) Merr.) // Докл. РАСХН. 2014. № 6. С. 11–13.
42. Шенцова Е.Б., Анисимов М.М., Лоенко Ю.Н., Атопкина Л.Н., Самошина Н.Ф., Уварова Н.И. Влияние гликозидов бетулафолиентриола и его 3-эпимера на рост опухолевых клеток *in vitro* // Антибиотики и химиотерапия. 1989. Т. 34, № 11. С. 831–833.
43. Щеглов В.В., Баранова С.И., Анисимов М.М., Антонов А.С., Афиятуллоев Ш.Ш., Левина Э.В., Шарыпов В.Ф., Стоник В.А., Еляков Г.Б. Изучение антимикробного спектра действия некоторых тритерпеновых и стероидных гликозидов // Антибиотики. 1979. № 4. С. 270–273.
44. Юрченко Е.А., Анисимов М.М. Рост и продуктивность перца сладкого *Capsicum annum* L. при обработке препаратом ДВ 47-4 // Сельхоз. биология. 2011. № 5. С. 113–117.
45. Юрченко Е.А. Циклопентановые β,β' -трикетоны. Новый класс регуляторов роста растений. Саарбрюккен: Lambert Acad. Publ. GmbH & Co., KG, 2010. 132 с.

46. Agafonova I.G., Stonik V.A., Kotelnikov V.N., Geltser B.I., Kolosova N.G. Assessment of combined therapy of histocholesterol and nebulalol as angioprotectors on the background of experimental hypertension by magnetic resonance angiography // *Appl. Magn. Reson.* 2018. Vol. 49, N 2. P. 217–225.
47. Agafonova I.G., Stonik V.A., Kotelnikov V.N., Kolosova N.G. Comparative study on hypertension-induced cerebral vascular alterations in two rat lines by MR Angiography // *Appl. Magn. Reson.* 2012. Vol. 42, N 4. P. 487–497.
48. Agafonova I.G., Radchenko O.S., Novikov V.L., Aminin D.L., Stonik V.A. Magnetic resonance imaging of mouse Ehrlich carcinoma growth inhibition by thiocarpine, an analogue of cytotoxic marine alkaloid polycarpine // *Magn. Reson. Imaging.* 2008. Vol. 26, N 6. P. 763–769.
49. Agafonova I.G., Moskovkina T.V. Studies on anti-inflammatory action of tryptanthrin, using a model of DSS-induced colitis of mice and magnetic resonance imaging // *Appl. Magn. Reson.* 2015. Vol. 46, N 7. P. 781–791.
50. Agafonova I.G., Anufriev V.P. The effect of hydroxynaphthazarin derivatives on decrease of ischemic area after damage focal cerebral blood circulation // *Appl. Magn. Reson.* 2017. Vol. 48, N 6. P. 579–587.
51. Agafonova I.G., Stonik V.A., Kotelnikov V.N., Geltser B.I., Kolosova N.G. The morpho-functional characteristics of cerebral and renal arteries after induced arterial hypertension in rats using magnetic resonance imaging // *Appl. Magn. Reson.* 2017. Vol. 48, N 9. P. 911–919.
52. Agafonova I.G., Kotelnikov V.N., Eichhoff U. Vasodilatation function of cerebral vessels at arterial hypertension in oxis rats // *Appl. Magn. Reson.* 2014. Vol. 45, N 6. P. 527–536.
53. Aminin D.L., Menchinskaya E.S., Pislugin E.A., Silchenko A.S., Avilov S.A., Kalinin V.I. Anticancer activity of sea cucumber triterpene glycosides // *Mar. Drugs.* 2015. N 13. P. 1202–1223.
54. Aminin D.L., Anisimov M.M. Biological function of holotoxins in body of holothurian *Stichopus japonicus* // *Recent advances in toxinology research. Vol. 2* / eds P. Gopalakrishnakone, C.K. Tan. Singapore: Venom and Toxin Res. Group, Nat. Univ., 1992. P. 562–575.
55. Aminin D., Pislugin E., Astashev M., Es'kov A., Kozhemyako V., Avilov S., Zelepuga E., Yurchenko E., Kaluzhskiy L., Kozlovskaya E., Ivanov A., Stonik V. Glycosides from edible sea cucumbers stimulate macrophages via purinergic receptors // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6, N 39683.
56. Aminin D.L., Koy C., Dmitrenko P.S., Müller-Hilke B., Koczan D., Arbogast B., Silchenko A.S., Kalinin V.I., Avilov S.A., Stonik V.A., Collin P.D., Thiesen H.J., Deinzer M.L., Glocker M.O. Immunomodulatory effects of holothurian triterpene glycosides on mammalian splenocytes determined by mass spectrometric proteome analysis // *J. Proteomics.* 2009. Vol. 72, N 5. P. 886–906.
57. Aminin D.L., Pinegin B.V., Pichugina L.V., Zaporozhets T.S., Agafonova I.G., Boguslavski V.M., Silchenko A.S., Avilov S.A., Stonik V.A. Immunomodulatory properties of cumaside // *Int. Immunopharmacol.* 2006. Vol. 6, N 7. P. 1070–1082.
58. Aminin D.L., Gorpenchenko T.Y., Bulgakov V.P., Andryashchenko P.V., Avilov S.A., Kalinin V.I. Triterpene glycoside cucumarioside A₂-2 from sea cucumber stimulates mouse immune cell adhesion, spreading and motility // *J. Med. Food.* 2011. Vol. 14, N 6. P. 594–600.
59. Anisimov M.M., Cirva V.J. Die biologische Bewertung von Triterpenglykosiden // *Pharmazie.* 1980. Vol. 35, N 12. P. 731–738.
60. Anisimov M.M., Chaikina E.L., Klykov A.G., Rasskazov V.A. Effect of seaweeds extracts on the growth of seedling roots of buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench.) is depended on the season of algae collection // *Agric. Sci. Develop.* 2013. Vol. 2, N 8. P. 67–75.
61. Anisimov M.M., Chaikina E.L. Effect of seaweed extracts on the growth of seedling roots of soybean (*Glycine max* (L.) Merr.). Seasonal changes in the activity // *Int. J. Curr. Res. Acad. Rev.* 2014. Vol. 2, N 3. P. 19–23.
62. Anisimov M.M., Skriptsova A.V., Chaikina E.L., Klykov A.G. Effect of water extracts of seaweeds on the growth of seedling roots of buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench.) // *Int. J. Res. Rev. Appl. Sci.* 2013. Vol. 16, N 2. P. 282–287.
63. Anisimov M.M., Klykov A.G. Metabolites of terrestrial plants and marine organisms as potential regulators of growth of agricultural plants in the Russian Far East // *Int. J. Agric. Sci.* 2014. Vol. 6, N 11. P. 88–102.
64. Chaikina E.L., Utkina N.K., Anisimov M.M. Influence of merosesquiterpenoids from marine sponges on seedling root growth of agricultural plants // *Nat. Prod. Commun.* 2016. Vol. 11, N 1. P. 11–13.
65. Chaikina E.L., Sobolevskaya M.P., Afiyatulloev Sh.Sh., Aminin D.L., Anisimov M.M. Pallidopenillines: polyketides from the alga-derived fungus *Penicillium thomii* Maire KMM 4675 as stimulators of the initial stages of crop plant development // *Nat. Prod. Commun.* 2017. Vol. 12, N 6. P. 883–884.
66. Chingizova E.A., Skriptsova A.V., Anisimov M.M., Aminin D.L. Antimicrobial activity of marine algal extracts // *Int. J. Phytomedicine.* 2017. N 9. P. 113–122.
67. Dyshlovoy S.A., Menchinskaya E.S., Venz S., Rast S., Amann K., Hauschild J., Otte K., Kalinin V.I., Silchenko A.S., Avilov S.A., Alsdorf W., Madanchi R., Bokemeyer C., Schumacher U., Walther R., Aminin D.L., Fedorov S.N., Shubina L.K., Stonik V.A., Balabanov S., Honecker F. von Amsberg G. The marine triterpene glycoside frondoside A exhibits activity *in vitro* and *in vivo* in prostate cancer // *Int. J. Cancer.* 2016. Vol. 138, N 10. P. 2450–2465.
68. Fedorov S.N., Radchenko O.S., Shubina L.K., Balaneva N.N., Agafonova I.G., Stonik V.A., Bode A.M., Dong Z., Jin J.-O., Kwak J.-Y. Anticancer activity of 3-demethylubiquinone Q2. *In vivo* experiments and probable mechanism of action // *Anticancer Res.* 2008. Vol. 28, N 2A. P. 927–932.

69. Klykov A.G., Anisimov M.M., Moiseenko L.M., Chaikina E.L., Parskaya N.S. Effect of biologically active substances on morphological characteristics, rutin content and productivity of *Fagopyrum esculentum* Moench. // Agric. Sci. Develop. 2014. Vol. 3, N 1. P. 139–142.
70. Menchinskaya E.S., Pisyagin E.A., Kovalchik S.N., Davydova V.N., Silchenko A.S., Avilov S.A., Kalinin V.I., Aminin D.L. Antitumor activity of cucumarioside A₂-2 // Chemotherapy. 2013. N 59. P. 181–191.
71. Menchinskaya E.S., Aminin D.L., Avilov S.A., Silchenko A.S., Andryjashchenko P.V., Kalinin V.I., Stonik V.A. Inhibition of tumor cells multidrug resistance by cucumarioside A₂-2, frondoside A and their complexes with a cholesterol // Nat. Prod. Commun. 2013. Vol. 8, N 10. P. 1377–1380.
72. Pisyagin E.A., Manzhulo I.V., Dmitrenok P.S., Aminin D.L. Cucumarioside A₂-2 causes changes in the morphology and proliferative activity in mouse spleen // Acta Histochemica. 2016. N 118. P. 387–392.
73. Pisyagin E.A., Manzhulo I.V., Gorpenchenko T.Y., Dmitrenok P.S., Avilov S.A., Silchenko A.S., Wang Y-M., Aminin D.L. Cucumarioside A₂-2 Causes Macrophage Activation in Mouse Spleen // Mar. Drugs. 2017. Vol. 15, N 11. P. 341.
74. Pisyagin E.A., Dmitrenok P.S., Gorpenchenko T.Y., Avilov S.A., Silchenko A.S., Aminin D.L. Determination of cucumarioside A₂-2 in mouse spleen by radiospectroscopy, MALDI-MS and MALDI-IMS // Eur. J. Pharm. Sci. 2013. Vol. 49, N 4. P. 461–467.