

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-190-197>  
УДК 634.17:577.114:577.175.142]-092.9

# Влияние полисахаридов, выделенных из боярышника кроваво-красного (*Crataegus sanguinea* Pall.), на продукцию цитокинов в эксперименте

Гирин А.Д.<sup>1</sup>, Шерстобоев Е.Ю.<sup>1</sup>, Трофимова Е.С.<sup>1,2</sup>, Лигачёва А.А.<sup>1</sup>,  
Данилец М.Г.<sup>1</sup>, Селиванова Н.С.<sup>1,2</sup>, Гулина Е.И.<sup>2</sup>, Савельева А.Н.<sup>2</sup>,  
Кудашкина Н.В.<sup>3</sup>, Хасанова С.Р.<sup>3</sup>, Белоусов М.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ), 634028, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 3

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России), 634050, Российская Федерация, Томск, ул. Московский тракт, 2

<sup>3</sup> Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (БГМУ Минздрава России), 450008, Российская Федерация, Уфа, ул. Ленина, 3

## Аннотация

**Введение.** Все большее значение приобретает поиск и практическое применение иммуностимулирующих лекарственных средств, способных воздействовать на различные звенья иммунной системы. Особый интерес представляют вещества, оказывающие влияние на цитокиновый профиль, что позволяет производить коррекцию иммунного ответа и обеспечивает его адекватность по отношению к патогену.

**Цель:** изучить влияние водорастворимых полисахаридов (ВРПС), экстрагированных из листьев боярышника кроваво-красного, на продукцию цитокинов иммунокомпетентными клетками в эксперименте.

**Материал и методы.** В основу исследования легли культуральные и иммуноферментные методы анализа. Культуральные методы включали в себя культивирование перитонеальных макрофагов, спленоцитов экспериментальных животных, мононуклеаров периферической крови здоровых доноров. Иммуноферментные методы анализа были использованы для оценки содержания цитокинов в кондиционных средах макрофагов, спленоцитов экспериментальных животных, мононуклеаров периферической крови здоровых доноров.

**Результаты.** Исследуемые полисахариды изменяют цитокиновый профиль, повышая продукцию иммунокомпетентными клетками как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов.

**Заключение.** Полученные данные позволяют рассматривать полисахариды боярышника кроваво-красного в качестве потенциальной основы для создания иммуностимулирующих лекарственных средств.

<b>Ключевые слова:</b>	полисахариды боярышника кроваво-красного; цитокины; перитонеальные макрофаги; спленоциты; мононуклеары периферической крови доноров.
<b>Финансирование:</b>	работа выполнена за счет средств федерального бюджета Российской Федерации, выделенных на выполнение фундаментальных научных исследований в НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ № FGWM-2022-0017 (номер государственного учета НИР № 122020200058-6).
<b>Соответствие принципам этики:</b>	протокол исследования был одобрен биоэтическим комитетом НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ (протокол № 227012024 от 01.02.2024 г.).
<b>Для цитирования:</b>	Гирин А.Д., Шерстобоев Е.Ю., Трофимова Е.С., Лигачёва А.А., Данилец М.Г., Селиванова Н.С., Гулина Е.И., Савельева А.Н., Кудашкина Н.В., Хасанова С.Р., Белоусов М.В. Влияние полисахаридов, выделенных из боярышника кроваво-красного ( <i>Crataegus sanguinea</i> Pall.), на продукцию цитокинов в эксперименте. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(1):190–197. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-190-197">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-190-197</a>

Гирин Александр Денисович, e-mail: Alexandr.G.D@yandex.ru.

© Гирин А. Д., Шерстобоев Е. Ю., Трофимова Е. С., Лигачёва А. А., Данилец М. Г., Селиванова Н. С., Гулина Е. И., Савельева А. Н., Кудашкина Н. В., Хасанова С. Р., Белоусов М. В., 2026

# Effect of polysaccharides isolated from hawthorn (*Crataegus sanguinea* Pall.) on cytokine production in an experiment

Girin A.D.<sup>1</sup>, Sherstoboev E.Yu.<sup>1</sup>, Trofimova Eu.S.<sup>1,2</sup>, Ligacheva A.A.<sup>1</sup>,  
Danilets M.G.<sup>1</sup>, Selivanova N.S.<sup>1,2</sup>, Gulina E.I.<sup>2</sup>, Saveleva A.N.<sup>2</sup>,  
Kudashkina N.V.<sup>3</sup>, Khasanova S.R.<sup>3</sup>, Belousov M.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk NRC, 3, Lenin Ave., Tomsk, 634028, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State Medical University (SSMU), 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>3</sup> Bashkir State Medical University (BSMU), 3, Lenin Av., Ufa, 450008, Russian Federation

## Abstract

The search for and practical application of immunotropic drugs capable of influencing various parts of the immune system are becoming increasingly important. Of particular interest are substances that affect the cytokine profile, which allows for correction of the immune response and ensures its adequacy in relation to the pathogen.

**Aim:** To study the effect of water-soluble polysaccharides extracted from blood-red hawthorn leaves on the production of cytokines by immunocompetent cells in an experiment.

**Material and Methods.** The study was based on cultural and enzyme immunoassay methods. The cultural methods included culturing peritoneal macrophages, splenocytes of experimental animals and mononuclear cells of the peripheral blood of healthy donors. The enzyme immunoassay methods were used to assess the content of cytokines in the conditioned media of macrophages, splenocytes from experimental animals and peripheral blood mononuclear cells from healthy donors.

**Results.** The polysaccharides studied change the cytokine profile, increasing the production of both pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines by immune competent cells.

**Conclusion.** The data obtained allow us to consider the polysaccharides of the blood-red hawthorn as a potential basis for the creation of immunotropic drugs.

<b>Keywords:</b>	blood-red hawthorn polysaccharides; cytokines; peritoneal macrophages; splenocytes; peripheral blood mononuclear cells of donors.
<b>Funding:</b>	this work was funded by the federal budget of the Russian Federation, allocated for fundamental scientific research at the E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of the Tomsk National Research Medical Center, No. FGWM-2022-0017 (state registration number of research work No. 122020200058-6).
<b>Compliance with ethical standards:</b>	the research protocol was approved by the Bioethics Committee of the E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center (protocol No. 227012024 dated February 1, 2024).
<b>For citation:</b>	Girin A.D., Sherstoboev E.Yu., Trofimova Eu.S., Ligacheva A.A., Danilets M.G., Selivanova N.S., Gulina E.I., Saveleva A.N., Kudashkina N.V., Khasanova S.R., Belousov M.V. Effect of polysaccharides isolated from hawthorn ( <i>Crataegus sanguinea</i> Pall.) on cytokine production in an experiment. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(1):190–197. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-190-197">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-190-197</a>

## Введение

Цитокины являются молекулами, обеспечивающими контроль и регуляцию воспалительных процессов и иммунного ответа. Эти молекулы воздействуют на процессы роста, дифференциации, пролиферации, а также определяют реактивность иммунокомпетентных клеток [1].

Интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) – провоспалительный цитокин, который в основном секретируется Т-хелперами, естественными киллерами (NK-клетками) и цитотоксически-

ми Т-лимфоцитами (CTL). На продукцию IFN- $\gamma$  влияют многие факторы, включая воздействие цитокинов (IL-12, IL-15, IL-18, IL-21) на соответствующие рецепторы, презентацию антигенов на поверхности главного комплекса гистосовместимости (Main Histocompatibility Complex – MHC), механизм положительной обратной связи. Рецепторы к IFN- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ R) локализованы на всех ядерных клетках. Экспрессируется IFN- $\gamma$ R в форме тетрамера, который составляет две субъединицы – IFN- $\gamma$ R1 и IFN- $\gamma$ R2.

Взаимодействие IFN- $\gamma$  с IFN- $\gamma$ R1 приводит к димеризации рецептора и активации тирозинкиназ JAK1 и JAK2 благодаря ауто- и трансфосфорилированию. Тирозинкиназы фосфорилируют факторы STAT1. Две активированные молекулы STAT1 связываются и димеризуются. Димеризованный комплекс STAT транслоцируется в ядро, усиливая экспрессию INF- $\gamma$ -зависимых генов. Его многофункциональность проявляется в способности увеличивать активность макрофагов и дендритных клеток, усиливать продукцию оксида азота (NO) иммунокомпетентными клетками, принимать участие в процессе хемотаксиса, благодаря увеличению экспрессии генов, ответственных за синтез молекул клеточной адгезии в эндотелии сосудов. [2].

Фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) является провоспалительным цитокином, синтез и секреция которого осуществляются макрофагами, тучными клетками и Т-лимфоцитами. В основном его продукция активируется через NF- $\kappa$ B-сигнальный путь под воздействием стимуляции: молекулярными паттернами, ассоциированными с патогенами (PAMP), интерлейкином-1 (ИЛ-1), интерлейкином-17 (ИЛ-17). ФНО- $\alpha$  принимает непосредственное участие в реализации как хронического, так и острого воспаления. Существуют данные литературы, свидетельствующие о его значимом вкладе в патогенез многих патологий, включая нарушения метаболизма, сахарный диабет 2-го типа, жировую неалкогольную болезнь печени, резорбция костей и т. д. [3]. Этот цитокин индуцирует апоптоз опухолевых клеток и клеток, инфицированных патогенами, а также участвует в активации фагоцитов [4]. Интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) – один из ключевых представителей семейства ИЛ-1. ИЛ-1 $\beta$  образуется из неактивного вещества про-ИЛ-1 $\beta$  в ходе его частичного протеолиза каспазой. Продукция этого цитокина тесно связана с активацией различными лигандами цитоплазматических Toll-подобных рецепторов (TLR) и NOD-подобных рецепторов (NLR). Рецепторный комплекс ИЛ-1 состоит из двух субъединиц. IL1-R1 вступает в прямое взаимодействие с лигандом. IL1-RAcP необходим для дальнейшего сигналинга. Провоспалительные эффекты ИЛ-1 $\beta$  включают усиление продукции: ФНО- $\alpha$ , интерлейкина-6 (ИЛ-6), метаболитов арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены), NO. Этот цитокин способен регулировать реализацию Th1- и Th17-типов иммунного ответа. Данный цитокин фигурирует в патогенезе множества патологических деструктивных и катаболических процессов, включая резорбцию костной ткани, психические расстройства, воспалительную и нейропатическую боль [5]. Интерлейкин-2 (ИЛ-2) продуцируется различными иммунными клетками. В большей степени его продукция обеспечивается активированными CD4+ Т-клетками. В меньшем количестве его продуцируют: цитотоксические Т-лимфоциты, натуральные киллерные клетки (NK), дендритные клетки. Его эффекты связаны с активацией различных субпопуляций иммунных клеток, включая регуляторные Т-лимфоциты (Treg) и цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+). ИЛ-2 выступает в качестве ключевого цитокина, синтез и секреция которого обеспечивается активированными Т-лимфоцитами, в ходе взаимодействия антигенпрезентирующих клеток (АПК), на поверхности главного комплекса гистосовместимости (МНС) которых презентируется пептидный эпитоп антигена, с наивными Т-лимфоцитами. Активация Т-клеточного рецептора и дальнейший сигналинг усиливают экспрессию генов, ответственных за синтез IL-2Ra

(CD25), выступающего составной частью рецептора IL-2. Данный цитокин в модифицированном виде используется в клинической практике для иммунотерапии опухолей. Противоопухолевые эффекты во многом связаны с активацией цитотоксических Т-лимфоцитов [6].

Интерлейкин-10 (ИЛ-10) – ключевой противовоспалительный цитокин, преимущественно продуцируемый при реализации Th2-типа иммунного ответа. Его продукция обеспечивается многими иммунными клетками: CD4+ Т-лимфоцитами (в особенности регуляторными Т-клетками – Treg), цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTL), В-лимфоцитами, антигенпредставляющими клетками (АПК), естественными киллерными клетками (NK-клетками), гранулоцитами [7]. Выраженный противовоспалительный эффект объясняется такими механизмами, как ингибирование продукции провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6), угнетение процесса биосинтеза адаптерной молекулы MyD88, предотвращение убиквитинирования сигнальных белков. Эффекты ИЛ-10 довольно тесно связаны с обеспечением реализации функций гуморального звена иммунного ответа и поддержания иммунологической толерантности, благодаря модуляции через подавление чрезмерного воспаления [8]. Интерлейкин-4 (ИЛ-4) относится к ряду противовоспалительных цитокинов. Его молекулы обеспечивают процессы пролиферации и дифференциации Т- и В-лимфоцитов, реализации Th2-типа иммунного ответа, и подавлению Th1-типа иммунного ответа. Продукция этого вещества обеспечивается активированными CD4+ Т-лимфоцитами [9, 10]. Учитывая значимую роль цитокинов в регуляции и обеспечении иммунных процессов, особый интерес представляют вещества, способные воздействовать на цитокиновый профиль, что потенциально может быть использовано в терапевтических целях при аллергических, аутоиммунных и инфекционных заболеваниях.

Цель исследования: исследовать иммуномодулирующие свойства полисахаридов, экстрагированных из листьев боярышника кроваво-красного, оценить их воздействие на продукцию Th1- (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ) и Th2-цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) макрофагами, спленоцитами экспериментальных животных и мононуклеарами периферической крови здоровых доноров.

## Материал и методы

Эксперименты были выполнены на 48 мышах-самках линии С57BL/6 в возрасте 6–8 нед., массой 18–22 г, полученных из отдела экспериментальных биологических моделей НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ. Все процедуры были проведены в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета ЕС по охране животных, используемых в научных целях, и ГОСТом 33215-2014 «Правила оборудования помещений и организация процедур при работе с лабораторными животными». Этическая экспертиза проведена, протокол экспериментов на животных соответствовал этическим нормам и принципам биомедицинских исследований и одобрен биоэтическим комитетом НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга (протокол № 227012024 от 01.02.2024 г.).

Исходным материалом выступили листья боярышника кроваво-красного (*Crataegus sanguinea* Pall.), которые были подвергнуты экстракции с последующей многоступенчатой очисткой. Выполнение процедуры было обеспечено сотрудниками кафедры фармацевтического анализа СибГМУ согласно стандартному протоколу кафедры,

включавшему этапы: первичной экстракции, первичной обработки экстракта, осаждения полисахаридов, очистки и получения готового продукта.

20,0 г листьев экстрагировали 400 мл очищенной воды (соотношение 1 : 20). Воду доводили до значения водородного показателя 9,0 добавлением NaOH. Экстракцию производили на кипящей водяной бане, периодически перемешивая раствор в течение 2 ч. Полученный экстракт очищали от фрагментов сырья путем фильтрации через многослойный фильтр. Фильтрат упаривали и концентрировали на ротаторном испарителе при температуре, не превышающей 40 °С, до 20% от изначального объема. Полисахариды осаждали этиловым спиртом (96%) в объеме, четырехкратно превышающем объем фильтрата (1 : 4). Полученный раствор отстаивали на протяжении 12 ч при 2–4 °С. Производили центрифугирование осадка (4400 об/мин в течение 10 мин). Осадок растворяли в 100 мл очищенной воды с постоянным перемешиванием раствора с использованием магнитной мешалки в течение 2 ч при комнатной температуре. Снова производили центрифугирование раствора, что позволило очистить его от мельчайших частиц сырья и денатурированного протеина (4000 об/мин в течение 30 мин). Раствор полисахаридов подвергали ультрафильтрации с целью удаления низкомолекулярных примесей на кассетах Viva Flow 200 (MWCO 5000), давление на выходе – 3 атм. После диализа раствор замораживали и лиофильно высушивали.

Для измерения молекулярных масс водорастворимых полисахаридов (ВРПС) боярышника кроваво-красного использовали метод высокоэффективной эксклюзионной хроматографии. Стандартные образцы растворов были представлены различными растворами декстранов ( $c = 1$  мг/мл) с молекулярными массами 15, 40, 60, 90, 110, 250 и 500 кДа (Sigma-Aldrich, Германия) согласно методике, указанной в данной работе [11]. Для получения данных о моноуглеводном составе ВРПС был использован метод газовой хроматографии (ГХ). Полисахариды были подвергнуты полному кислотному гидролизу при помощи 2М трифторуксусной кислоты. Полученные в ходе гидролиза моноуглеводы восстанавливали до альдетиолов и подвергали ацетилированию. Мио-инозитол выступил в роли внутреннего стандарта для количественного определения моноуглеводов. Ацетилированные альдетиолы моноуглеводов идентифицировали на хроматографе Varian 450-GC (Varian, США), со встроенным пламенно-ионизационным детектором и капиллярной колонкой VF-5 MS (Varian, США; 0,25 мм, 30 м). Анализ был произведен в температурном диапазоне от 175 °С (1 мин) до 250 °С (2 мин). Температура возрастала со скоростью 3 °С / мин.

Для определения продукции различных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-12 и ИЛ-10) были использованы супернатанты перитонеальных мышинных макрофагов. Они инкубировались в течение 24 ч в 96-луночных планшетах в полной культуральной среде (ПКС) следующего содержания: 90% среды RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, США), 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Hyclone, США), 20 мМ HEPES (Sigma-Aldrich, США), 0,05 мМ 2-меркаптоэтанола (Sigma-Aldrich, США), 50 мкг/мл гентамицина (Sigma-Aldrich, США), 2 мМ L-глутамин (Sigma-Aldrich, США). Перитонеальную полость промывали ледяным физиологическим раствором (ФР) с целью извлечения макрофагов брюшной полости. Для выделения макрофагов из клеточного содержимого использовали специаль-

ный набор EasySep™ Biotin Positive Selection Kit, а также иммуноглобулины с высокой аффинитетом к рецепторам макрофагов Anti-Mouse F4/80 Antibody (Stem Cell, США). Выделенные клетки распределяли в плоскодонные 96-луночные планшеты ( $3,0 \times 10^6$  клеток/мл) и культивировали согласно вышеописанным условиям и с добавлением исследуемых ВРПС (20 мкг/мл) и / или липополисахарида ЛПС (1 мкг/мл) (серотип O111:B4, Sigma-Aldrich, США). Через 24 ч из лунок извлекали супернатанты. Концентрацию цитокинов определяли с помощью метода твердофазного иммуоферментного анализа с применением соответствующих коммерческих тест-систем: ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-12 и ИЛ-10 (eBioscience, США).

Для определения продукции ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$  также использовали иммуоферментный анализ с применением соответствующих тест-систем (eBioscience, США). Концентрацию цитокинов определяли в культуральных супернатантах спленоцитов. Спленоциты мышей инкубировали в течение 24 ч. Концентрация спленоцитов составляла  $3,0 \times 10^6$  клеток/мл в 96-луночных планшетах с добавлением ВРПС (20 мкг/мл) и / или конканавалина А (Кон А, 4 мкг/мл, Sigma-Aldrich, США). Для получения спленоцитов два раза отмывали ФР гомогенат клеток селезенки мышей.

Донорами мононуклеаров периферической крови выступили 10 здоровых лиц мужского пола, возраст которых составлял от 24 до 32 лет. Было получено информированное согласие. Гепаринизированную (10 ЕД/мл) кровь наслаивали на жидкость для сепарации клеток «Histopaque-1077» (Sigma-Aldrich, США) с плотностью 1,077 мг/мл, центрифугировали 15 мин при 400 g, собирали клетки, сформировавшие кольцо на градиенте плотности, отмывали их ФР, ресуспендировали в ПКС. Далее МНК ( $3,0 \times 10^6$  клеток/мл) помещали в 96-луночный планшет и инкубировали 24 ч в присутствии полисахаридов (20 мкг/мл). Супернатант собирали через сутки. При помощи иммуоферментного анализа и соответствующих тест систем определяли продукцию цитокинов мононуклеарами периферической крови ИЛ-12 и ИФН- $\gamma$  (R&D Systems, США).

Статистическую обработку результатов осуществляли с применением пакета статистических программ STATISTICA for Windows (версия 13.3). Для каждой выборки вычисляли среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего (SEM). Проверку на нормальность распределения проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка. Сравнение выборочных средних осуществляли по критерию Даннета для сравнения нескольких экспериментальных выборок с одной контрольной.

## Результаты

Полисахариды, экстрагированные из листьев боярышника кроваво-красного, состоят из множества моносахаридных звеньев в различном процентном соотношении. В качестве моноуглеводов были детектированы: глюкоза, галактоза, ксилоза, арабиноза, манноза и галактуроновая кислота (табл. 1). Был выделен один минорный моносахарид – ксилоза, представленная в малом процентном соотношении (1,5%). Остальные моноуглеводы были представлены в соотношении, превышающем 10%.

Методом высокоэффективной эксклюзионной хроматографии были обнаружены три основные фракции полисахаридов. В наибольшем процентном соотноше-

**Таблица 1.** Мономерный состав полисахаридов, выделенных из листьев боярышника кроваво-красного

**Table 1.** Monomeric composition of polysaccharides isolated from the leaves of hawthorn blood-red

Исследуемые вещества	Моноуглеводы, %					
	Глюкоза	Галактоза	Ксилоза	Арабиноза	Манноза	Галактуроновая кислота
Полисахариды боярышника кроваво-красного	16,7	36,0	1,5	10,9	12,6	22,6

нии была представлена высокомолекулярная фракция с молекулярной массой 1200 кДа. В меньшем процентном соотношении были представлены фракции с молекулярными массами 21 и 9,5 кДа (табл. 2).

При исследовании иммуностропной активности полисахаридов, экстрагированных из листьев боярышника кроваво-красного, было зафиксировано, что изучаемые компоненты усиливали продукцию как провоспалительных цитокинов макрофагами, преимущественно продуцирующихся при реализации Th1-типа иммунного ответа, так и противовоспалительного цитокина ИЛ-10, преимущественно продуцируемого при реализации Th2-типа иммунного ответа. Среднее значение продукции ИЛ-1 $\beta$  возросло в 8,6 раза, а ФНО- $\alpha$  – в 129,8 раза по сравнению с контролем (табл. 3).

Среднее значение макрофагальной продукции ИЛ-10 усиливалось в 6,39 раза. Инкубация спленоцитов с исследуемыми компонентами способствовала увеличению среднего значения продукции Th1-провоспалительных цитокинов – ИФН- $\gamma$  и ИЛ-2 в 22,1 и 1,36 раза соответственно по сравнению со спонтанным контролем. На модели мононуклеаров периферической крови было выявлено

увеличение среднего значения продукции провоспалительного Th1-цитокина ФНО- $\alpha$  в 69,66 раза (см. табл. 3).

Инкубация макрофагов в присутствии ЛПС способствовала значимому росту среднего значения продукции ИЛ-1 $\beta$  в культуре клеток, с добавлением исследуемых полисахаридов в 1,31 раза по сравнению с ЛПС-стимулированным контролем (табл. 4).

Было зафиксировано существенное увеличение среднего значения продукции как провоспалительных цитокинов ИФН- $\gamma$  и ИЛ-2 (в 4,9 и 1,36 раза соответственно), так и Th2-цитокина ИЛ-4 (в 62,15 раза) спленоцитами мышей линии C57BL/6 относительно соответствующих показателей в группах с добавлением Кон А (табл. 5).

### Обсуждение

Полисахариды – это биополимеры, состоящие из мономерных звеньев, объединенных в единую структуру гликозидными связями. Полисахариды растительного происхождения являются крайне важными многофункциональными биологически активными соединениями. Эти вещества обладают рядом важнейших биологических свойств, включая противоопухолевую, антиоксидантную,

**Таблица 2.** Молекулярно-массовое распределение водорастворимых полисахаридов, выделенных из листьев боярышника кроваво-красного на хроматограмме

**Table 2.** Molecular mass distribution of water-soluble polysaccharides isolated from hawthorn leaves on a chromatogram

Исследуемое вещество	№ пика	Молекулярно-массовое распределение	
		кДа	%
Полисахариды боярышника кроваво-красного	1	1200	61
	2	21	14
	3	9,5	24

**Таблица 3.** Влияние полисахаридов, выделенных из листьев боярышника кроваво-красного, на продукцию цитокинов перитонеальными макрофагами, спленоцитами интактных мышей линии C57BL/6 и мононуклеарами периферической крови здоровых доноров

**Table 3.** Effect of polysaccharides isolated from hawthorn leaves on the production of cytokines by peritoneal macrophages, splenocytes of intact C57BL/6 mice and peripheral blood mononuclear cells of healthy donors

Исследуемое вещество	Концентрация цитокинов, пг/мл					
	Макрофаги			Спленоциты		Мононуклеары
	ИЛ-10	ИЛ-1 $\beta$	ФНО- $\alpha$	ИФН- $\gamma$	ИЛ-2	ФНО- $\alpha$
Контроль (среда)	116,553 $\pm$ 7,706	4,644 $\pm$ 0,147	0,041 $\pm$ 0,006	7,184 $\pm$ 0,517	15,793 $\pm$ 1,250	1,11 $\pm$ 0,16
Полисахариды боярышника кроваво-красного	745,070 $\pm$ 43,817*	39,976 $\pm$ 3,135*	5,323 $\pm$ 0,190*	159,021 $\pm$ 33,370*	21,487 $\pm$ 0,801*	77,32 $\pm$ 2,29*

Примечание: \* $p < 0,05$  по сравнению с контролем,  $n$  (размер выборки на каждую группу) = 10

**Таблица 4.** Влияние полисахаридов, выделенных из листьев боярышника кроваво-красного, на липополисахарид-стимулированную продукцию цитокинов макрофагами интактных мышей линии C57BL/6, ( $M \pm SEM$ )

**Table 4.** Effect of polysaccharides isolated from hawthorn leaves on LPS-stimulated cytokine production by macrophages of intact C57BL/6 mice, ( $M \pm SEM$ )

Исследуемое вещество	Концентрация цитокинов, пг/мл	
	Макрофаги	
	ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-10
Контроль (ЛПС)	30,011 $\pm$ 2,571	889,750 $\pm$ 25,654
Полисахариды боярышника кроваво-красного + ЛПС	39,464 $\pm$ 0,420*	916,328 $\pm$ 32,057

Примечание: \* $p < 0,05$  по сравнению с ЛПС-стимулированным контролем,  $n = 10$ .

**Таблица 5.** Влияние полисахаридов, выделенных из листьев боярышника кроваво-красного, на митоген-стимулированную продукцию цитокинов спленocyтaми интактных мышей линии C57BL/6, ( $M \pm SEM$ )

**Table 5.** Effect of polysaccharides isolated from hawthorn leaves on mitogen-stimulated cytokine production by splenocytes of intact C57BL/6 mice, ( $M \pm SEM$ )

Исследуемое вещество	Концентрация цитокинов, пг/мл		
	Спленocyтa		
	ИФН- $\gamma$	ИЛ-2	ИЛ-4
Контроль (Кон А)	480,230 $\pm$ 105,253	712,975 $\pm$ 41,105	1,063 $\pm$ 0,114
Полисахариды боярышника кроваво-красного + Кон А	2352,400 $\pm$ 6,975*	972,240 $\pm$ 29,072*	66,062 $\pm$ 4,683*

Примечание: \* $p < 0,05$  по сравнению с Кон А-стимулированным контролем,  $n = 10$ .

противовирусную, иммуномодулирующую активность [12]. Они способны модулировать иммунную систему, воздействуя как на гуморальное, так и на клеточное звено. Существуют данные литературы, свидетельствующие об активации системы комплемента и фагоцитоза, стимуляции продукции цитокинов, увеличении роста и дифференциации иммунокомпетентных клеток, включая макрофаги, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, NK-клетки, полисахаридами, экстрагированными из растительного сырья [13].

Особенность наивных CD4+ Т-клеток заключается в способности к дифференциации в подмножество Th1 или Th2 в зависимости от цитокинового микроокружения. Th1-лимфоциты принимают участие в реализации воспалительного типа иммунного ответа, направленного на защиту организма от внутриклеточных патогенов, таких как бактерии, вирусы и простейшие. Дифференциация в Th1 усиливается под действием аутокринного эффекта интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), а также под влиянием интерлейкина-12 (IL-12). Th2-лимфоциты обеспечивают защиту от гельминтов, различных токсинов и внеклеточных патогенов. Дифференциация наивных CD4+ Т-клеток в Th2, в первую очередь, обусловлена действием интерлейкина-4 (IL-4) [14, 15].

Особенность макрофагов заключается в их способности приобретать различные функциональные фенотипы, тем самым поддерживая про- или противовоспалительные процессы. Существует концепция, в соответствии с которой, макрофаги подразделяются на два функциональных типа: классически активированные макрофаги (M1) и альтернативно активированные макрофаги (M2). Среди M2 макрофагов выделяются отдельные подтипы, дифференциация которых зависит от индуктора, воздействующего на M0 макрофаг. Различные подтипы M2 макрофагов отличаются друг от друга экспрессией различных маркеров и в профиле продуцируемых цитокинов. Изменения при воздействии различных сигналов затрагивают морфологию, фенотип и функции. Поляризация в M1-фенотип усиливается под воздействием ЛПС и IFN- $\gamma$ . Макрофаги с данным функциональным фенотипом экспрессируют значительные уровни Toll-подобных рецепторов (TLR-2 и TLR-4), молекул главного комплекса гистосовместимости II класса, CD80, CD86. Поляризация в M2-фенотип реализуется при воздействии на M0 макрофаги многих веществ, включая IL-4, IL-13, IL-10, IL-6, IL-8, трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ). При воздействии данных факторов усиливается экспрессия генов, ответственных за синтез таких маркеров экспрессии, как CD206 и CD163. M1-макрофаги усиливают провоспалительные процессы благодаря продукции различных провоспалительных факторов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и др.). Макрофаги с данным функциональным фенотипом усиливают реализацию Th1-типа иммунного пути.

M2-поляризованные макрофаги занимают важную роль в реализации Th2-типа иммунного ответа, обеспечивая продукцию противовоспалительных факторов (IL-10, IL-4, IL-3, TGF- $\beta$  и др.) [16].

Интересным представляется тот факт, что полисахариды, извлеченные из разных растений, способны различным образом воздействовать на развитие иммунных реакций. Одни полисахариды обеспечивают развитие Th1-типа иммунного ответа, другие – Th2-типа. Возможен одновременный вариант реализации как Th1-, так и Th2-типа иммунных реакций, обусловленных воздействием полисахаридов растений.

Пектиновые полисахариды, экстрагированные из *Acorus calamus* L., активируют макрофаги, усиливают их поляризацию в M1-фенотип, а также смещают иммунный ответ, обеспечивая продукцию преимущественно провоспалительных цитокинов и реализацию Th1-типа иммунных реакций [17]. Полисахариды *Astragalus membranaceus*, широко используемые в китайской медицине, способны ускорять процесс поляризации макрофагов, усиливать секрецию провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), а также усиливать экспрессию генов, ответственных за синтез индуцибельной NO-синтазы (iNOS) [18].

Полисахариды (WPSP1), извлеченные из фиолетового батата, в одном из исследований проявляли выраженные противовоспалительные свойства. Продукция ключевых провоспалительных цитокинов, секретируемых макрофагами (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ), дозозависимо снижалась при введении полисахаридов фиолетового батата в клетки, стимулированные ЛПС. При этом продукция противовоспалительного цитокина (ИЛ-10) возрастала дозозависимо. В отношении профиля Th1 / Th2 WPSP1 подавляли реализацию как Th1-, так и Th2-типа иммунного ответа за счет угнетения синтеза и секреции ключевых цитокинов: ИЛ-1 $\beta$  (ассоциированного с Th1) и ИЛ-6 (ассоциированного с Th2) [19]. Различные фракции полисахаридов ежевичного вина демонстрировали выраженные противовоспалительные эффекты. ЛПС-стимулированная продукция ФНО- $\alpha$  макрофагами статистически значимо снижалась (от 43 до 62%) относительно контроля полисахаридными фракциями BWPs, BWPFs, BWPFr. Также наблюдалось значимое снижение продукции NO (от 44 до 64%) и ИЛ-1 $\beta$  (от 34 до 56%) теми же фракциями относительно ЛПС-стимулированного контроля [20].

Исследованные нами полисахариды, экстрагированные из листьев боярышника кроваво-красного, стимулировали продукцию как провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИФН- $\gamma$ ), так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10) различными иммунокомпетентными клетками. Такое необычное воздействие на протекание иммунных реакций свидетельствует о сложности и многоуровневости механизмов, участвующих в регуляции иммунной системы.

Особый интерес к полисахаридам боярышника связан с их способностью стимулировать как Th1-, так и Th2-тип иммунного ответа. Эти вещества потенциально способны выступить в качестве основы для создания новых иммунотропных лекарственных средств.

## Заключение

Результаты исследований позволяют нам рассматривать полисахариды боярышника кроваво-красного в качестве перспективных веществ для разработки новых им-

мунотропных лекарственных средств, корректирующих иммунный ответ при аутоиммунных или воспалительных патологиях. Дальнейшее исследование механизмов действия и точек приложения может позволить расширить потенциальные рамки использования данных веществ в клинической практике, что соответствует потребности в новых иммунотропных лекарственных средствах, способных обеспечить коррекцию иммунного ответа через одновременное воздействие на различные звенья иммунной системы.

## Литература / References

- Liu C., Chu D., Kalantar-Zadeh K., George J., Young H.A., Liu G. Cytokines: from clinical significance to quantification. *Adv. Sci. (Weinh)*. 2021;8(15):2004433. <https://doi.org/10.1002/advs.202004433>
- Евдокимов Е.Ю., Свечникова Е.В., Понежева Ж.Б. Интерферон гамма как триггер хронических вирусных инфекций и воспалительных дерматозов. *Медицинский совет*. 2024;(5):214–220. <https://doi.org/oi:10.21518/ms2024-057>  
Evdokimov E.Y., Svechnikova E.V., Ponezheva Z.B. Interferon gamma as a trigger of chronic viral infections and inflammatory dermatoses. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2024;(5):214–220. (In Russ.). <https://doi.org/oi:10.21518/ms2024-057>
- Muñoz-Carrillo J.L., Contreras-Cordero J.F., Gutiérrez-Coronado O., Villalobos-Gutiérrez P.T., Ramos-Gracia L.G., Hernández-Reyes V.E. Cytokine profiling plays a crucial role in activating immune system to clear infectious pathogens. In: *Immune Response Activation and Immunomodulation*. 2018. <https://doi.org/10.5772/intechopen.80843>
- Терещенко И.В., Каюшев П.Е. Фактор некроза опухоли  $\alpha$  и его роль в патологии. *Русский медицинский журнал*. 2022;6(9):523–527. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527>  
Tereshchenko I.V., Kayushev P.E. Tumor necrosis factor  $\alpha$  and its role in pathologies. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(9):523–527. (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527>
- Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека: фокус на анакинре (рецепторном антагонисте ИЛ-1). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):280–298. Nasonov E.L., Samsonov M.Yu. The role of interleukin 1 in the development of human diseases: focus on Anakinra (IL-1 receptor antagonist). *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):280–298. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-280-298>
- Zhou P. Emerging mechanisms and applications of low-dose IL-2 therapy in autoimmunity. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2022;67:80–88. <https://doi.org/10.1016/j.cytofr.2022.06.003>
- Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В., Царева О.Е., Будник И.А., Литвицкий П.Ф. Роль интерлейкина-10 и интерлейкина-24 в патогенезе В-клеточного хронического лимфолейкоза. *Патогенез*. 2018;16(2):56–61. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2018.02.56-61>  
Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelekhova T.V., Tsareva O.E., Budnik I.A., Litvitsky P.F. The role of interleukin-10 and interleukin-24 in the pathogenesis of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Pathogenesis*. 2018;16(2):56–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2018.02.56-61>
- Saxena A., Khosravi S., Noel S., Mohan D., Donner T., Hamad A.R.A. Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy. *Cytokine*. 2014;74(1):27–34. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.10.031>
- He J., Song L., Zheng P. Interleukin-4 expression is increased in patients with tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(24):e34041. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034041>
- Емельянов А.С., Чупрова Г.А., Емельянова А.Н., Витковский Ю.А. Полиморфизм промотора гена IL-4 (C589T) и его влияние на показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии и содержание интерлейкина 4 в крови пациентов при гриппе А(Н3N2). *Забайкальский медицинский вестник*. 2022;(4):42–49. [https://doi.org/10.52485/19986173\\_2022\\_4\\_42](https://doi.org/10.52485/19986173_2022_4_42)  
Emelyanov A.S., Chuprova G.A., Emelyanova A.N., Vitkovsky Yu.A. Polymorphism of the IL-4 gene promoter (C589T) and its effect on the lymphocyte-platelet adhesion index and the content of interleukin 4 in the blood of patients with influenza A (H3N2). *Transbaikal. Medical Bulletin*. 2022;(4):42–49. (In Russ.) [https://doi.org/10.52485/19986173\\_2022\\_4\\_42](https://doi.org/10.52485/19986173_2022_4_42)
- Rovkina K.I., Krivoshchekov S.V., Guryev A.M., Yusubov M.S., Belousov M.V. Water-Soluble Polysaccharides of Alfalfa (*Medicago sativa* (Fabaceae)) of Flora of Krasnoyarsk Krai. *Russ. J. Bioorg. Chem*. 2018;44:854–859. <https://doi.org/10.1134/S1068162018070105>
- Wang X., Gao A., Jiao Y., Zhao Y., Yang X. Antitumor effect and molecular mechanism of antioxidant polysaccharides from *Salvia miltiorrhiza* Bunge in human colorectal carcinoma LoVo cells. *Int. J. Biol. Macromol*. 2018;108:625–634. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.12.006>
- Shen Y., Zhao H., Wang X., Wu S., Wang Y., Wang C. et al. Unraveling the web of defense: the crucial role of polysaccharides in immunity. *Front. Immunol*. 2024;15:1406213. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1406213>
- Butcher M.J., Zhu J. Recent advances in understanding the Th1/Th2 effector choice. *Fac. Rev*. 2021;10:30. <https://doi.org/10.12703/r/10-30>
- Berghian-Grosan C., Isik S., Porav A.S., Dag I., Ay K.O., Vithoulkas G. Ultra-high dilutions analysis: Exploring the effects of potentiation by electron microscopy, Raman spectroscopy and deep learning. *J. Mol. Liq*. 2024;401:124537. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.124537>
- Wei J., Dai Y., Zhang N., Wang Z., Tian X., Yan T. et al. Natural plant-derived polysaccharides targeting macrophage polarization: a promising strategy for cancer immunotherapy. *Front. Immunol*. 2024;15:1408377. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1408377>
- Belska N.V., Guriev A.M., Danilets M.G., Trophimova E.S., Uchasova E.G., Ligatcheva A.A., et al. *International Immunopharmacology*. 2010;10(8):933–942. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2010.05.005>
- Li Y., Wang X., Ma X., Liu C., Wu J., Sun C. Natural polysaccharides and their derivatives: a promising natural adjuvant for tumor immunotherapy. *Front. Pharmacol*. 2021;12:621813. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.621813>
- Sun J., Gou Y., Liu J., Chen H., Kan J., Qian C. et al. Anti-inflammatory activity of a water-soluble polysaccharide from the roots of purple sweet potato. *RSC Adv*. 2020;10(65):39673–39686. <https://doi.org/10.1039/d0ra07551e>
- Caillot A.R.C., Bezerra I.L., Palhares L.C.G.F., Santana-Filho A.P., Chavante S.F., Sasaki G.L. Structural characterization of blackberry wine polysaccharides and immunomodulatory effects on LPS-activated RAW 264.7 macrophages. *Food Chem*. 2018;257:143–149. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.02.122>

## Информация о вкладе авторов

Гирин А.Д. – получение образцов, их стандартизация, оценка биологической активности изучаемых веществ, написание текста статьи; Шерстобоев Е.Ю. – анализ полученных данных, обзор литературы, написание текста статьи; Трофимова Е.С. – концепция и дизайн исследования, оценка биологической активности изучаемых веществ, культуральные исследования; Лигачёва А.А. – оценка биологической активности изучаемых веществ, культуральные исследования, статистическая обработка данных; Данилец М.Г. – оценка биологической активности изучаемых веществ, культуральные исследования; Селиванова Н.С. – оценка биологической активности изучаемых веществ, культуральные исследования; Гулина Е.И. – получение образцов, их стандартизация; Савельева А.Н. – получение образцов, их стандартизация; Кудашкина Н.В. – заготовка и подготовка сырья; Хасанова С.Р. – заготовка и подготовка сырья; Белоусов М.В. – анализ полученных данных, написание текста статьи.

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

## Сведения об авторах

**Гирин Александр Денисович**, аспирант, лаборатория иммуно-фармакологии, НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [Alexandr.G.D@yandex.ru](mailto:Alexandr.G.D@yandex.ru); <https://orcid.org/0009-0005-0840-9569>.

**Шерстобоев Евгений Юрьевич**, д-р мед. наук, профессор, зав. отделом, отдел иммунофармакологии, НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [sherstoboev\\_eu@pharmso.ru](mailto:sherstoboev_eu@pharmso.ru); <https://orcid.org/0000-0002-6178-5329>.

**Трофимова Евгения Сергеевна**, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория иммунофармакологии, НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [eugenie76@mail.ru](mailto:eugenie76@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-5367-715X>.

**Лигачёва Анастасия Александровна**, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория иммунофармакологии, НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [viteli@mail.ru](mailto:viteli@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3337-1516>.

**Данилец Марина Григорьевна**, д-р биол. наук, заведующий отделом, отдел экспериментальных биологических моделей, НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [m.danilets@mail.ru](mailto:m.danilets@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-7862-4778>.

**Селиванова Наталья Сергеевна**, младший научный сотрудник, лаборатория иммунофармакологии, НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [selivan.ns@gmail.com](mailto:selivan.ns@gmail.com); <https://orcid.org/0009-0006-6218-3051>.

**Гулина Екатерина Игоревна**, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтического анализа, СибГМУ, Томск, Россия, e-mail: [e.gulina1@gmail.com](mailto:e.gulina1@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-3234-6845>.

**Савельева Анастасия Николаевна**, ассистент кафедры фармацевтического анализа, СибГМУ, Томск, Россия, e-mail: [violet.feel.2000@mail.ru](mailto:violet.feel.2000@mail.ru); <https://orcid.org/0009-0009-5726-9610>.

**Кудашкина Наталья Владимировна**, д-р фарм. наук, профессор, декан фармацевтического факультета, заведующий кафедрой, профессор кафедры, кафедра фармакогнозии и ботаники, БГМУ, Уфа, Россия, e-mail: [phytoart@mail.ru](mailto:phytoart@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-0280-143X>.

**Хасанова Светлана Рашитовна**, д-р фарм. наук, профессор, профессор кафедры, кафедра фармакогнозии и ботаники, БГМУ, Уфа, Россия, e-mail: [svet-khasanova@yandex.ru](mailto:svet-khasanova@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-7000-8014>.

**Белоусов Михаил Валерьевич**, д-р фарм. наук, профессор, заведующий кафедрой, кафедра фармацевтического анализа, СибГМУ, Томск, Россия, e-mail: [mvb63@mail.ru](mailto:mvb63@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2153-7945>.

## Information on author contributions

Girin A.D. – samples obtaining and standardizing, evaluating the biological activity of the studied substances and article writing; Sherstoboev E.Yu. – obtained data analysis, literature review, and article writing; Trofimova E.S. – study concept and design, and evaluation of the biological activity of the studied substances; Ligacheva A.A. – evaluation of the biological activity of the studied substances, cultural studies, and statistical data processing; Danilets M.G. – evaluation of the biological activity of the studied substances and cultural studies; Selivanova N.S. – evaluation of the biological activity of the studied substances and cultural studies; Gulina E.I. – samples obtaining and standardizing; Savelyeva A.N. – samples obtaining and standardizing; Kudashkina N.V. – procurement and preparation of raw materials; Khasanova S.R. – procurement and preparation of raw materials; Belousov M.V. – obtained data analysis and writing of the article.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## Information about the authors

**Alexander D. Girin**, Graduate Student, Laboratory of Immunopharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [Alexandr.G.D@yandex.ru](mailto:Alexandr.G.D@yandex.ru); <https://orcid.org/0009-0005-0840-9569>.

**Evgeny Yu. Sherstoboev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Immunopharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [sherstoboev\\_eu@pharmso.ru](mailto:sherstoboev_eu@pharmso.ru); <https://orcid.org/0000-0002-6178-5329>.

**Eugenia S. Trofimova**, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Immunopharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [eugenie76@mail.ru](mailto:eugenie76@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-5367-715X>.

**Anastasia A. Ligacheva**, Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Laboratory of Immunopharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [viteli@mail.ru](mailto:viteli@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3337-1516>.

**Marina G. Danilets**, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Department of Experimental Biological Models, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [m.danilets@mail.ru](mailto:m.danilets@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-7862-4778>.

**Natalia S. Selivanova**, Junior Research Scientist, Laboratory of Immunopharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [selivan.ns@gmail.com](mailto:selivan.ns@gmail.com); <https://orcid.org/0009-0006-6218-3051>.

**Ekaterina I. Gulina**, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Department of Pharmaceutical Analysis, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: [e.gulina1@gmail.com](mailto:e.gulina1@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-3234-6845>.

**Anastasia N. Saveleva**, Assistant Professor, Department of Pharmaceutical Analysis, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: [violet.feel.2000@mail.ru](mailto:violet.feel.2000@mail.ru); <https://orcid.org/0009-0009-5726-9610>.

**Natalia V. Kudashkina**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Dean of the Faculty of Pharmacy; Professor, Head of the Department of Pharmacognosy and Botany, BSMU, Ufa, Russia, e-mail: [phytoart@mail.ru](mailto:phytoart@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-0280-143X>.

**Svetlana R. Khasanova**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Department of Pharmacognosy and Botany, BSMU, Ufa, Russia e-mail: [svet-khasanova@yandex.ru](mailto:svet-khasanova@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-7000-8014>.

**Michael V. Belousov**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Department of Pharmaceutical Analysis, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: [mvb63@mail.ru](mailto:mvb63@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2153-7945>.

Поступила 18.09.2025;  
рецензия получена 27.10.2025;  
принята к публикации 12.11.2025.

Received 18.09.2025;  
review received 27.10.2025;  
accepted for publication 12.11.2025.