

# ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ФАБРИЦЕВОЙ БУРСЫ ПТИЦ НА КОМПЕНСАТОРНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА, СЕЛЕЗЕНКИ, ТИМУСА У ЦИКЛОФОСФАМИД-ИНДУЦИРОВАННЫХ МЫШЕЙ

Кольберг Н.А.<sup>1,2</sup>, Мухлынина Е.А.<sup>2</sup>, Бриллиант С.А.<sup>2,3</sup>, Гетте И.Ф.<sup>2</sup>, Черешнев В.А.<sup>2</sup>, Данилова И.Г.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный экономический университет», г. Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

<sup>3</sup> ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Злокачественные новообразования часто возникают на фоне иммунодефицита. Но и различные химиотерапевтические препараты, применяемые для лечения онкологических заболеваний, также могут вызывать развитие или усугублять иммунодефицитные состояния, чаще всего затрагивающие угнетение функции костного мозга. В предыдущих исследованиях показано, что биоорганоконкомплекс, полученный из фабрициевой сумки цыплят-бройлеров, обладает антиоксидантным и иммуностропным действием. Целью данного исследования было изучение защитного механизма биоорганоконкомплекса «Бурсанатал», полученного из экстракта бursы птицы против циклофосфамид-индуцированного подавления иммунитета в костном мозге, тимусе, селезенке мышей C57Bl/6. Иммунодефицит у мышей индуцировали однократной инъекцией циклофосфамида (200 мг/кг). Применяли гистологические, морфометрические, радиологические методы исследования, а также иммуногистохимическое окрашивание селезенки и тимуса с использованием антител к CD45, CD3. В ходе проведенных исследований показано, что введение циклофосфамида вызывает изменение гематологических показателей как периферической крови, так и красного костного мозга. При этом нейтрофильный, базофильный и эритроидный росток обладают меньшей чувствительностью к повреждающему действию циклофосфамида, и к 8-м суткам наблюдается их компенсаторная гиперплазия. Полученные результаты свидетельствуют, что после введения биоорганоконкомплекса в периферической крови мышей C57Bl/6 отмечается увеличение содержания лейкоцитов, эритроцитов и гемоглобина. Клеточность костного мозга возрастает на фоне активации продукции и созревания клеток эритроцитарного, нейтрофильного, базофильного и лимфоцитарного ростков. В селезенке у

## Адрес для переписки:

Бриллиант Светлана Александровна  
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»  
Уральского отделения Российской академии наук  
620078, Россия, г. Екатеринбург,  
ул. Первомайская, 106.  
Тел.: 8 (912) 207-09-84.  
E-mail: svetlana.brilliant@bk.ru

## Address for correspondence:

Svetlana A. Brilliant  
Institute of Immunology and Physiology,  
Ural Branch, Russian Academy of Sciences  
106 Pervomayskaya St  
Yekaterinburg  
620078 Russian Federation  
Phone: +7 (912) 207-09-84.  
E-mail: svetlana.brilliant@bk.ru

## Образец цитирования:

Н.А. Кольберг, Е.А. Мухлынина, С.А. Бриллиант, И.Ф. Гетте, В.А. Черешнев, И.Г. Данилова «Влияние экстракта фабрициевой бursы птицы на компенсаторные возможности клеток костного мозга, селезенки, тимуса у циклофосфамид-индуцированных мышей» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 6. С. 1247-1258.  
doi: 10.15789/1563-0625-EOA-3176

© Кольберг Н.А. и соавт., 2025  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

## For citation:

N.A. Kolberg, E.A. Mukhlynina, S.A. Brilliant, I.F. Gette, V.A. Chereshev, I.G. Danilova "Effect of avian bursa of Fabricius extract on the compensatory potential of bone marrow, spleen, and thymus cells in cyclophosphamide-induced mice", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2025, Vol. 27, no. 6, pp. 1247-1258.  
doi: 10.15789/1563-0625-EOA-3176

© Kolberg N.A. et al., 2025  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-EOA-3176

мышей с циклофосфамид-индуцированным иммунодефицитом после введения препарата «Бурсанатал» определяется достоверное снижение площади красной пульпы в единице площади. Также в селезенке обнаруживаются признаки активации экстрамедуллярного кроветворения в виде повышения числа колониеобразующих клеток. Также в белой пульпе мышей C57Bl/6 отмечается уменьшение площади реактивного центра по сравнению с контролем при значительном повышении количества CD3<sup>+</sup> клеток в красной и в белой пульпе. При этом показано, что препарат «Бурсанатал» не вызывает значительных изменений морфологии тимуса.

*Ключевые слова:* тимус, селезенка, костный мозг, биоорганоконплекс «Бурсанатал», циклофосфамид, Т-лимфоциты, В-лимфоциты

## EFFECT OF AVIAN BURSA OF FABRICIUS EXTRACT ON THE COMPENSATORY POTENTIAL OF BONE MARROW, SPLEEN, AND THYMUS CELLS IN CYCLOPHOSPHAMIDE-INDUCED MICE

Kolberg N.A.<sup>a, b</sup>, Mukhlynina E.A.<sup>b</sup>, Brilliant S.A.<sup>b, c</sup>, Gette I.F.<sup>b</sup>,  
Chereshnev V.A.<sup>b</sup>, Danilova I.G.<sup>b, c</sup>

<sup>a</sup> Ural State University of Economics, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>b</sup> Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>c</sup> Institute of Cell Technologies in Medicine, Yekaterinburg, Russian Federation

**Abstract.** Malignant neoplasms often arise under immunodeficiency conditions. However, anticancer chemotherapeutic drugs can also cause the development or aggravate immunodeficiency by affecting the bone marrow function. Previous studies have shown that the bioorganocomplex obtained from the chickens' Fabricius bursa has an antioxidant and immunotropic effect. The aim of this research was to investigate the protective mechanism of the bioorganocomplex "Bursanatal" upon cyclophosphamide-induced immunosuppression in the bone marrow, thymus, spleen of C57Bl/6 mice. Immunodeficient state was induced with single cyclophosphamide injection (200 mg/kg). Histological, morphometric, radiological methods have been used, as well as immunohistochemical staining of the spleen and thymus with CD45 and CD3 antibodies. The studies showed that cyclophosphamide injection affects both peripheral blood and bone marrow. Moreover, neutrophilic, basophilic and erythroid precursor cells are less sensitive to the cyclophosphamide. Subsequently, on the 8<sup>th</sup> day their compensatory hyperplasia has been observed. The use of mentioned bioorganocomplex was accompanied by increased counts of leukocytes, erythrocytes and hemoglobin in peripheral blood. Bone marrow cellularity also enriched, associated with active division and maturation of erythroid, myeloid, and lymphoid cells. Bioorganocomplex administration causes a significant decrease of the red pulp area in spleen of mice with cyclophosphamide-induced immunodeficiency. Activation of extramedullary hematopoiesis was found in spleen of treated mice, i.e., the number of colony-forming hematopoietic progenitors was increased. It was also noted that the reactive center areas in the white pulp were reduced, with a significant increase of CD3<sup>+</sup> cell contents in red and white pulp under the "Bursanatal" treatment. At the same time, the preparation did not affect thymus pathomorphology.

*Keywords:* thymus, spleen, bone marrow, bioorganocomplex "Bursanatal", cyclophosphamide, T lymphocytes, B lymphocytes

### Введение

Злокачественные новообразования являются одной из основных причин смертности и инвалидизации населения [7]. На сегодняшний день одним из основных способов лечения онкологических заболеваний является химио-

терапия, вследствие которой развиваются иммунодефицитные состояния, вызванные угнетением функции костного мозга. Циклофосфамид (ЦФА) применяется как химиотерапевтический лекарственный препарат алкилирующего типа действия, используемый при лечении различных видов онкологических и аутоиммунных за-

болеванний. ЦФА останавливает клеточный цикл на стадии G0/G1 и S вследствие возникновения перекрестных сшивок и повреждений ДНК [9]. Он является цитотоксическим агентом, вызывая апоптоз клеток.

Как противоопухолевый агент, ЦФА ингибирует деление и пролиферацию клеток костного мозга, что уменьшает количество ядросодержащих клеток в костном мозге и снижает его функции [8]. Вызванная препаратом иммуносупрессия является основным ограничивающим фактором применения ЦФА в клинической химиотерапии. Недавние исследования убедительно свидетельствуют о том, что соединения, проявляющие антиоксидантную активность, оказывают защитное действие против химически индуцированной токсичности ЦФА [8]. В настоящее время разрабатывается и изучается механизм действия биоорганоконплексов, биологически активных пептидов, полученных из сырья животного происхождения [1, 3]. Данные вещества обладают выраженными преимуществами, такими как низкая токсичность, минимальное количество побочных эффектов, что определяет их перспективность в качестве терапевтических средств, предотвращающих иммуносупрессивное действие химиотерапевтических препаратов. Экспериментальный препарат «Бурсанатал» был получен из фабрициевой сумки цыплят-бройлеров в возрасте 35-42 дней. Низкомолекулярный экстракт бursы содержит широкий спектр биологически активных пептидов, ростовых факторов, цитокинов. Показано, что введение препарата «Бурсанатал» телятам с выявленным хламидиозным артритом способствовало увеличению Т- и В-лимфоцитов и повышению титра специфических антител, а также установлено, что препарат усиливает фагоцитарную активность полиморфноядерных лейкоцитов, вызывает усиление гуморального иммунитета при инфекционных заболеваниях птицы [4]. Однако еще не изучены механизмы действия ферментативного гидролизата лимфоидной ткани цыплят-бройлеров на культуры клеток, на органы иммуногенеза – костный мозг, тимус, селезенку. Перспективность исследования определяется тем, что препарат «Бурсанатал» является потенциально иммуномодулирующим средством.

**Цель исследования** – изучение защитного механизма действия экстракта бursы цыплят-бройлеров против циклофосфамид-индуцированного подавления иммунитета у мышей C57Bl/6.

## Материалы и методы

### Получение экстракта бursы

Экстракт бursы получали из фабрициевой сумки цыплят бройлеров в возрасте 35-42 дня

по разработанной технологии Н.А. Кольберг [2]. Основные технологические этапы включают измельчение, гомогенизацию, экстрагирование, удаление термолабильной фракции. Экстракт содержит комплекс веществ с молекулярной массой от 10 до 1,0 кДа, обладающих иммуномодулирующими свойствами

### Экспериментальные животные

Исследования были проведены на 24 мышамсамцах линии C57Bl/6, весом 18-22 г, возраст которых на момент начала эксперимента составлял 3-3,5 месяца. Все животные содержались в одинаковых условиях вивария при контролируемой температуре ( $22 \pm 2$  °C) и влажности ( $50 \pm 10\%$ ) при соотношении световой и темновой фаз суток 12 часов: 12 часов и свободным доступом к воде и корму. На работу с животными было получено разрешение этического комитета ИИФ УрО РАН.

### Протокол эксперимента

Мыши были случайным образом разделены на 4 группы: 1) интактные животные ( $n = 6$ ); 2) контрольная группа мышей ( $n = 6$ ), получавших экстракт бursы внутрибрюшинно в дозе 0,1 мл/20 г массы животного в течение 7 дней («Бурсанатал»); 3) животные ( $n = 6$ ), которым внутрибрюшинно однократно проводили инъекцию ЦФА в дозе 200 мг/кг массы тела, а далее в течение 7 дней вводили физиологический раствор; 4) животные ( $n = 6$ ), которым вводили экстракт бursы внутрибрюшинно в дозе 0,1 мл/20 г массы животного в течение 7 дней, начиная со дня, следующего за инъекцией ЦФА (ЦФА + «Бурсанатал»). В начале эксперимента и через 8 суток у всех животных проводилось измерение массы тела.

Взятие крови у мышей проводилось под изофлурановым наркозом на 8-е сутки из бедренной вены в пробирку с КЗ-ЭДТА для проведения гематологического анализа с последующей этаназией путем цервикальной дислокации. Далее у мышей извлекали селезенку, тимус и костный мозг.

### Исследуемые показатели

Анализ периферической крови проводили на автоматизированном гематологическом анализаторе Celly 70 (Biocode Nucle, Бельгия), предназначенном для исследования крови животных.

Для подсчета миелограммы проводили забор костного мозга двух бедренных костей для определения общей клеточности костного мозга в камере Горяева и изготовления мазка. Мазок костного мозга окрашивали по Романовскому–Гимзе. В мазке проводили дифференцировку миелокариоцитов (не менее 500 миелокариоцитов в каждом препарате) с использованием микроскопа Leica DM 2500. Результаты показывают количество различных подтипов миелокариоцитов в миллионах на бедро.

### Гистологические методы исследования

Образцы тимуса и селезенки фиксировали в 10%-ном забуференном формалине 24–48 часов. Стандартную гистологическую проводку материала осуществляли при помощи автоматического тканевого процессора Leica TP1020. Заливку образцов органов в парафин проводили при помощи станции заливки Leica EG1160. Парафиновые срезы тимуса и селезенки толщиной 3–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а также использовали для иммуногистохимического окрашивания.

### Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимическое окрашивание применялось для идентификации CD45<sup>+</sup> клеток (пан-лейкоцитарный маркер), CD3<sup>+</sup> (маркер Т-лимфоцитов) в тимусе и селезенке экспериментальных животных. В исследовании использовались антитела, приведенные в таблице 1.

### Морфометрические методы исследования

Анализ изображений проводили на микроскопе марки Leica DM2500 с видеокамерой Leica DFC420. Оценка исследуемых показателей проводилась с помощью пакета прикладных морфометрических программ «ВидеоТесТ – Морфология 5.0». На гистологических препаратах определяли площадь мозгового и коркового вещества в тимусе, соотношение красной и белой пульпы в селезенке. Морфометрию зон фолликулов селезенки (площади реактивного центра, мантийной зоны, маргинальной (краевой) зоны) проводили по всей площади препарата, данные представлены в мкм<sup>2</sup>. Оценка морфометрических показателей, подсчет количества CD45<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup> клеток производили при увеличении объектива микроскопа 40 в 10 полях зрения. На основе полученных данных производили подсчет среднеарифметических значений, которые подвергали статистической обработке.

### Оценка пролиферативного потенциала препарата «Бурсанатал» в условиях *in vivo* путем радиометрии в жидком сцинтилляторе

Здоровым мышам, которым был предварительно введен «Бурсанатал», производилось внутрибрюшинное введение радиоактивного препарата (РФП) в расчете 0,1 мл на животное. В состав РФП входит <sup>2</sup><sup>14</sup>C-тимидин и <sup>1</sup><sup>14</sup>C-уридин в соотношении 1:1 (по 37 МБк каждого радионуклида в 1 мл раствора для введения). Через 120 минут животное выводили из эксперимента. Забор селезенки и костного мозга проводился в пробирки с этиловым спиртом. Экстракция нуклеиновых кислот из тканей исследуемых органов лабораторных животных проводилась по стандартной методике (McGown E.L., 2000). Расчеты производятся по следующим формулам:

$$\text{РНК} = \frac{561 \times (A_{260} - A_{286}) \times V}{W \times 1 \times 100} \times 10,5$$

$$\text{ДНК} = \frac{800 \times (A_{265} - A_{284}) \times V}{W \times 1 \times 100} \times 10,1$$

где W – навеска сухой ткани (мг), l – толщина кюветы (1 см), V – объем экстракта (мл), 10,5 – коэффициент для пересчета фосфора РНК в весовое значение РНК, 10,1 – коэффициент для пересчета фосфора ДНК в весовое значение ДНК. Анализ полученных результатов производился путем радиометрии в жидком сцинтилляторе. Эффективность счета определялась измерением стандартного образца:

$$E\% = \frac{\text{CPm (образца)} - \text{CPm (фона)}}{\text{DPm}}$$

Истинная радиоактивность исследуемой пробы рассчитывалась по формуле:

ТАБЛИЦА 1. ПЕРЕЧЕНЬ АНТИТЕЛ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

TABLE 1. LIST OF ANTIBODIES TO BE TESTED

Исследуемый антиген Antigen to be studied	Первичное антитело: клон, разведение, производитель Primary antibody: clone, dilution, manufacturer	Вторичное антитело: клон, разведение, производитель Secondary antibody: clone, dilution, manufacturer
CD45 <sup>+</sup>	CD45 Polyclonal Antibody, 1:100, PA5-96061, Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, USA	Goat anti-Rabbit IgG (H + L) Secondary Antibody, Biotin, поликлональное, 1:1000, 65-6140, Thermo Fisher Scientific, USA
CD3 <sup>+</sup>	Anti-CD3, T Cell antibody produced in rabbit, polyclonal, 1:200, C7930, Sigma-Aldrich, Merck, USA	

$$P = \frac{CPm (\text{опыт}) - CPm (\text{фон})}{E},$$

где DPm – количество распадов в секунду, CPm – количество импульсов, E – эффективность счета.

Результаты выражаются в беккерелях (Бк – распадах в секунду).

Статистический анализ данных выполнен с использованием программного обеспечения Origin Pro 9.0 (OriginLab Corporation, США). Для оценки значимости отличий между выборками использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни для множественных парных сравнений. При проверке статистических гипотез уровень значимости принимали равным 0,05. Данные представлены в виде среднего арифметического (M) ± стандартная ошибка среднего (m).

## Результаты

Наиболее интересным представляется вопрос изучения иммунотропности исследуемого препарата к клеткам центральных и периферических органов иммунопоэза.

Так, по данным радиометрического исследования образцов костного мозга в опытной группе с введением препарата «Бурсанатал», выявлено статистически значимое снижение включения селективного предшественника ДНК (Бк/г сухого веса и Бк/мг ДНК) в сравнении с показателем интактной группы животных – на 68,0% и 30,2% соответственно (табл. 2). Отмечается также увеличение включения селективного предшественника РНК (Бк/г сухого веса и Бк/мг) на 59,6 и 331,6% (табл. 2).

При исследовании образцов селезенки установлено возрастание включения селективного предшественника ДНК на грамм сухого веса (Бк/г сухого веса) на 122,3% (табл. 3). По показателю степени включения селективного предшественника ДНК (Бк/мг ДНК) прирост составил 119,4% в сравнении с показателем интактной группы, а по включению селективного предшественника РНК (Бк/мг РНК) прирост составил 140,4%.

Уменьшение включения меченого тимидина в ДНК костного мозга может быть связано с выходом предшественников лейкоцитов для последующей стадии их созревания в периферических органах иммунопоэза, что подтверждается увеличением включения тимидина в ДНК в селезенке. Увеличение включения меченого уридина в РНК в обоих органах может быть связано с усилением синтеза белков и активизацией метаболических реакций.

### Гематологические показатели крови мышей при введении ЦФА и препарата «Бурсанатал»

Введение ЦФА способствовало уменьшению доли лимфоцитов в периферической крови, тогда как содержание общего количества лейкоцитов оставалось на уровне показателя контрольных животных (табл. 4).

В группе мышей, получавших ЦФА, количество эритроцитов стало меньше, чем у интактных животных, что повлекло за собой уменьшение содержания гемоглобина и величины гематокрита (табл. 4). Таким образом, было доказано, что модель миелосупрессии была успешно выполнена.

При введении экстрактов бursы (группа ЦФА + «Бурсанатал») отмечается достоверное увеличение общего количества лейкоцитов, вероятно,

**ТАБЛИЦА 2. КОЛИЧЕСТВО НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И ПОКАЗАТЕЛИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КОСТНОГО МОЗГА ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРЕПАРАТА «БУРСАНАТАЛ»**

TABLE 2. QUANTITY OF NUCLEIC ACIDS AND INDICES OF PROLIFERATIVE ACTIVITY OF BONE MARROW UNDER THE INFLUENCE OF "BURSANATAL" PREPARATION

Показатели Indicators	Интактные Intact	Бурсанатал Bursanatal
<b>Включение селективного предшественника ДНК, Бк/г сухой массы</b> Inclusion of selective DNA precursor, Bq/g dry weight	5806,13±721,86	1859,61±323,69*
<b>Включение селективного предшественника РНК, Бк/г сухой массы</b> Inclusion of selective RNA precursor, Bq/g dry weight	2738,08±285,03	4370,34±336,62*
<b>Включение селективного предшественника ДНК, Бк/мг ДНК</b> Inclusion of selective DNA precursor, Bq/mg DNA	1,29±0,16	0,90±0,15*
<b>Включение селективного предшественника РНК, Бк/мг РНК</b> Inclusion of selective RNA precursor, Bq/mg RNA	1,42±0,15	4,71±0,36*

Примечание. \* – достоверность (p < 0,05) по отношению к значению показателя интактной группы.

Note. \*, significance (p < 0.05) in relation to the value of the intact group.

**ТАБЛИЦА 3. КОЛИЧЕСТВО НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И ПОКАЗАТЕЛИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ СЕЛЕЗЕНКИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРЕПАРАТА «БУРСАНАТАЛ»**

TABLE 3. AMOUNT OF NUCLEIC ACIDS AND INDICATORS OF PROLIFERATIVE ACTIVITY OF SPLEEN UNDER THE INFLUENCE OF "BURSANATAL" PREPARATION

Показатели Indicators	Интактные Intact	Бурсанатал Bursanatal
<b>Включение селективного предшественника ДНК, Бк/г сухой массы</b> Inclusion of selective DNA precursor, Bq/g dry weight	1478,70±346,93	3287,28±1082,63*
<b>Включение селективного предшественника РНК, Бк/г сухой массы</b> Inclusion of selective RNA precursor, Bq/g dry weight	3727,24±917,59	5515,02±1519,39
<b>Включение селективного предшественника ДНК, Бк/мг ДНК</b> Inclusion of selective DNA precursor, Bq/mg DNA	2,53±1,28	5,55±0,85*
<b>Включение селективного предшественника РНК, Бк/мг РНК</b> Inclusion of selective RNA precursor, Bq/mg RNA	2,03±0,46	2,85±0,49*

Примечание. См. примечание к таблице 2.

Note. As for Table 2.

за счет возрастания количества клеток, участвующих в неспецифической врожденной иммунной реакции – гранулоцитов и средних клеток, содержащих преимущественно фракцию моноцитов, так как фракция лимфоцитов оставалась на уровне показателя нелеченых животных. Количество эритроцитов, гемоглобина и гематокрит оставались ниже значений, характерных для интактных животных.

**Эффекты препарата «Бурсанатал» на ядродержащие клетки костного мозга у мышей после введения ЦФА**

При исследовании миелограмм мышей С57В1/6 после введения ЦФА выявлено уменьшение по сравнению с интактными животными количества клеток лимфоидного ряда. Также отмечается возрастание числа клеток базофильного и нейтрофильного ряда (табл. 5). Изменение

**ТАБЛИЦА 4. ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ МЫШЕЙ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ЦИКЛОФОСФАМИДА И ЭКСТРАКТА БУРСЫ**

TABLE 4. HEMATOLOGICAL PARAMETERS OF PERIPHERAL BLOOD OF MICE AFTER ADMINISTRATION OF CYCLOPHOSPHAMIDE AND BURSA EXTRACT

Показатель Indicator	Группа Group	Интактные Intact	ЦФА CPA	ЦФА + Бурсанатал CPA + Bursanatal
<b>Лейкоциты, 10<sup>3</sup>/мкл</b> Leukocytes, 10 <sup>3</sup> /μL		4,05±0,47	4,25±1,61	6,22±0,67*
<b>Лимфоциты, 10<sup>3</sup>/мкл</b> Lymphocytes, 10 <sup>3</sup> /μL		3,21±0,36	1,37±0,43*	1,48±0,26*
<b>Средние клетки, 10<sup>3</sup>/мкл</b> Medium cells, 10 <sup>3</sup> /μL		0,73±0,10	2,67±1,08*	4,28±0,69*
<b>Гранулоциты, 10<sup>3</sup>/мкл</b> Granulocytes, 10 <sup>3</sup> /μL		0,12±0,02	0,22±0,10	0,45±0,09*
<b>Эритроциты, 10<sup>6</sup>/мкл</b> Erythrocytes, 10 <sup>6</sup> /μL		9,98±0,24	8,28±0,27*	9,01±0,25*
<b>Гемоглобин, г/дл</b> Hemoglobin, g/dL		14,18±0,37	11,42±0,20*	12,33±0,36*
<b>Гематокрит, %</b> Hematocrit, %		42,25±1,30	35,05±1,19*	37,93±1,12*

Примечание. См. примечание к таблице 2.

Note. As for Table 2.

миелограммы соответствует изменениям гематологических показателей после введения ЦФА и подтверждает развитие лимфопении. Нейтрофильный, базофильный и эритроидный росток при этом обладают меньшей чувствительностью к повреждающему действию ЦФА и к 8-м суткам уже отмечается их компенсаторная гиперплазия. После введения ЦФА обнаружено уменьшение количества ретикулярных клеток и накопление общего числа клеток эритроидного ростка. Небольшое (в 1,1 раза) увеличение общего количества клеток костного мозга у мышей после действия ЦФА происходит в основном за счет нейтрофильного ряда клеток.

Введение экстракта бursы мышам C57Bl/6, получившим ранее ЦФА, сопровождалось достоверным повышением в костном мозге лимфоцитов и общего количества клеток лимфоидного ряда как относительно интактных, так и группы нелеченых животных (табл. 5). Недостаточное количество лимфоцитов в крови после введения экстракта бursы можно объяснить отсутствием

сигнала для осуществления специфической иммунной реакции.

У мышей введение экстракта бursы способствовало увеличению в костном мозге клеток нейтрофильного ряда и их предшественников по сравнению с группами интактных животных и животных, которым вводился только ЦФА (табл. 5). Также введение препарата «Бурсанатал» увеличивало количество всех клеток эритроидного ряда как относительно показателей интактной группы, так и группы животных, получивших только ЦФА (табл. 5).

Значительное увеличение количества предшественников лейкоцитов и эритроцитов после введения экстракта бursы отражено в повышении в 1,5 раза клеточности костного мозга, а также в повышении количества митозов (табл. 5).

Таким образом, корректирующее действие экстракта бursы при экспериментальном иммунодефицитном состоянии у мышей проявляется в усилении пролиферации предшественников лимфоцитов, нейтрофилов и эритроцитов в костном мозге.

**ТАБЛИЦА 5. МИЕЛОГРАММА МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL/6 ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ЦФА И ЭКСТРАКТА БУРСЫ, 10<sup>6</sup> КЛЕТОК/БЕДРО**

TABLE 5. MILOGRAM C57BL/6 MICE AFTER ADMINISTRATION OF CYCLOPHOSPHAMIDE AND BURSA EXTRACT, 10<sup>6</sup> CELLS/THIGH

Тип клеток Cell type	Интактные Intact	ЦФА CPA	ЦФА + Бурсанатал CPA + Bursanatal
Ретикулярные клетки Reticular cells	0,28±0,02	0,19±0,02*	0,47±0,03* #
Эритроидный ряд Erythroid series	5,34±0,12	6,07±0,20*	8,71±0,22* #
Нейтрофильный ряд Neutrophilic series	12,89±0,14	15,57±0,13*	20,00±0,43* #
Базофильный ряд Basophilic series	0,44±0,02	0,81±0,02*	0,66±0,03* #
Эозинофильный ряд Eosinophilic series	0,06±0,02	0,07±0,03	0,10±0,02
Лимфоциты Lymphocytes	1,21±0,04	0,81±0,06*	1,69±0,05* #
Лимфоидный ряд Lymphoid series	2,43±0,03	1,71±0,08*	3,58±0,08* #
Мегакариоцитарный ряд Megakaryocytic series	0,04±0,01	0,05±0,02	0,06±0,01
Митозы Mitosis	0,02±0,01	0,01±0,01	0,11±0,04 * #
Всего клеток Total cells	23,50±0,22	26,33±0,21*	36,83±0,77* #

Примечание. \* – различия с показателем интактной группы достоверны ( $p < 0,05$ ); # – различия с группой после воздействия ЦФА достоверны ( $p < 0,05$ ).

Note. \*, differences with the intact group are significant ( $p < 0.05$ ); #, differences with the CPA-exposed group are significant ( $p < 0.05$ ).

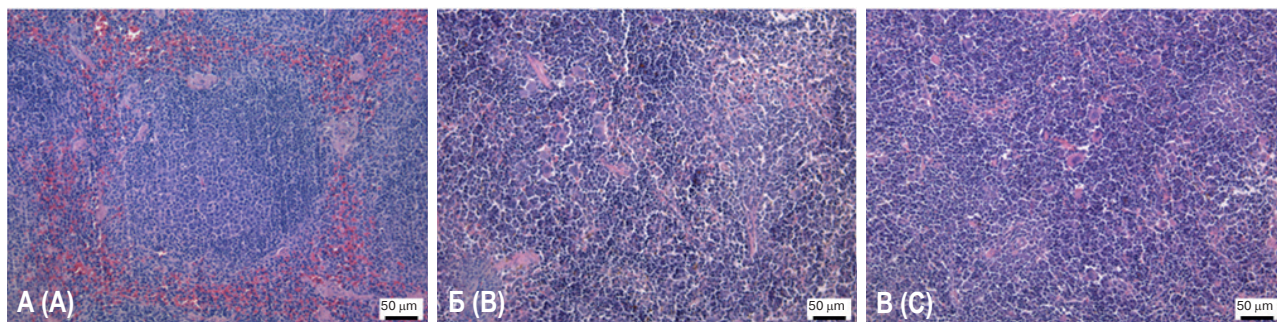


Рисунок 1. Характеристика красной и белой пульпы селезенки мышей C57Bl/6

Примечание. А – Интактные. Б – ЦФА. В – ЦФА + Бурсанатал.

Figure 1. Characteristics red and white pulp of spleen C57Bl/6 mice

Note. A, intact. B, CPA. C, CPA + Bursanatal.

### Эффекты препарата «Бурсанатал» на морфо-функциональное состояние периферических органов иммунопоэза у мышей после введения ЦФА

Проведен гистологический анализ селезенки мышей после введения ЦФА. Белая пульпа состоит из диффузно расположенных лимфоидных фолликулов без светлых центров с центральными артериолами и периартериолярными лимфоцитарными муфтами. Общая клеточность органа не изменена. При исследовании морфофункционального состояния селезенки у животных, получавших «Бурсанатал», обнаружено достоверное снижение площади красной пульпы (рис. 1, табл. 6), снижение площади реактивного центра (табл. 7). Однако в строме диффузно определяются участки экстрамедуллярного кроветворения в виде колониеобразующих клеток мегакариоцитарного ряда. Также значительно повышено количество CD3<sup>+</sup> клеток в красной и белой пульпе селезенки (табл. 8) относительно показателей интактных мышей.

Проведенная оценка морфометрических изменений в тимусе не выявила значительного изменения площади коркового и мозгового вещества тимуса у мышей с введением препарата «Бурсанатал» по сравнению с группой ЦФА (табл. 9). Данные иммуногистохимического исследования тимуса не выявили значимых изменений содержания CD45<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup> клеток в корковом и мозговом веществе из расчета на единицу площади (табл. 10). Таким образом, препарат «Бурсанатал» не вызывает относительного снижения общей клеточности тимуса в корковом и мозговом веществе.

### Обсуждение

Препарат «Бурсанатал» получен из экстракта бурсы цыплят-бройлеров. Процедуры экстракции и очистки просты в эксплуатации, безопасны, экологичны и могут использоваться для получения препарата в его промышленном производстве [2]. ЦФА в настоящее время является

ТАБЛИЦА 6. ХАРАКТЕРИСТИКА КРАСНОЙ И БЕЛОЙ ПУЛЬПЫ СЕЛЕЗЕНКИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГРУПП

TABLE 6. CHARACTERIZATION OF RED AND WHITE PULP OF SPLEEN OF EXPERIMENTAL GROUPS

Группа Group	S белой пульпы (мм <sup>2</sup> ) S white pulp (mm <sup>2</sup> )	S красной пульпы (мм <sup>2</sup> ) S red pulp (mm <sup>2</sup> )	S белой пульпы / S красной пульпы S white pulp / S red pulp	Количество лимфоидных фолликулов / 1 мм <sup>2</sup> parenхимы Number of lymphoid follicles / 1 mm <sup>2</sup> of parenchyma
ЦФА CPA	1,271±0,097	6,467±0,081	0,303±0,031	2,088±0,120
ЦФА + Бурсанатал CPA + Bursanatal	1,453±0,098	5,503±0,202*	0,267±0,026	2,230±0,165

Примечание. \* – различия с показателем интактной группы достоверны (p < 0,05).

Note. \*, differences with the intact group are significant (p < 0.05).

**ТАБЛИЦА 7. МОРФОМЕТРИЯ ЗОН ЛИМФОИДНЫХ УЗЕЛКОВ СЕЛЕЗЕНКИ**

TABLE 7. MORPHOMETRY OF SPLEEN LYMPHOID NODULE ZONES

Группа Group	S реактивного центра (мкм <sup>2</sup> ) S reaction center (μm <sup>2</sup> )	S мантийной зоны (мкм <sup>2</sup> ) S mantle zone (μm <sup>2</sup> )	S краевой зоны (мкм <sup>2</sup> ) S edge zone (μm <sup>2</sup> )
ЦФА CPA	8493±1532	44478±4694	21795±2377
ЦФА + Бурсанатал CPA + Bursanatal	3475±333*	36447±2681	23768±3909

Примечание. См. примечание к таблице 6.

Note. As for Table 6.

**ТАБЛИЦА 8. ПЛОТНОСТЬ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ CD45<sup>+</sup> И CD3<sup>+</sup> КЛЕТОК В БЕЛОЙ И КРАСНОЙ ПУЛЬПЕ СЕЛЕЗЕНКИ**

TABLE 8. DISTRIBUTION DENSITY OF CD45<sup>+</sup> AND CD3<sup>+</sup> CELLS IN THE WHITE AND RED PULP OF THE SPLEEN

Группа Group	CD45 <sup>+</sup> клетки в 1 мм <sup>2</sup> красной пульпы CD45 <sup>+</sup> cells in 1 mm <sup>2</sup> of red pulp	CD45 <sup>+</sup> клетки в 1 мм <sup>2</sup> белой пульпы CD45 <sup>+</sup> cells in 1 mm <sup>2</sup> of white pulp	CD3 <sup>+</sup> клетки в 1 мм <sup>2</sup> красной пульпы CD3 <sup>+</sup> cells in 1 mm <sup>2</sup> of the red pulp	CD3 <sup>+</sup> клетки в 1 мм <sup>2</sup> белой пульпы CD3 <sup>+</sup> cells in 1 mm <sup>2</sup> of white pulp
ЦФА CPA	74978±3609	85269±4780	2667,30±398,51	2873,16±851,03
ЦФА + Бурсанатал CPA + Bursanatal	74871±8815	89391±2937	11435,77±816,86*	27924,50±3418,57*

Примечание. См. примечание к таблице 6.

Note. As for Table 6.

**ТАБЛИЦА 9. ПЛОЩАДЬ МОЗГОВОГО И КОРКОВОГО ВЕЩЕСТВА ТИМУСА**

TABLE 9. AREA OF THE BRAIN AND CORTICAL SUBSTANCE OF THYMUS

Группа Group	S мозгового вещества (мм <sup>2</sup> ) S brain matter (mm <sup>2</sup> )	S коркового вещества (мм <sup>2</sup> ) S cortical substance (mm <sup>2</sup> )	S мозгового вещества / S коркового вещества S brain matter / S cortical matter
ЦФА CPA	0,612±0,128	2,701±0,584	0,381±0,186
ЦФА + Бурсанатал CPA + Bursanatal	0,626±0,124	3,514±0,524	0,175±0,017

**ТАБЛИЦА 10. ПЛОТНОСТЬ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ CD45<sup>+</sup> И CD3<sup>+</sup> КЛЕТОК В МОЗГОВОМ И КОРКОВОМ ВЕЩЕСТВЕ ТИМУСА**

TABLE 10. DISTRIBUTION DENSITY OF CD45<sup>+</sup> AND CD3<sup>+</sup> CELLS IN THE BRAIN AND CORTEX OF THYMUS

Группа Group	CD45 <sup>+</sup> клетки в 1 мм <sup>2</sup> коркового вещества CD45 <sup>+</sup> cells in 1 mm <sup>2</sup> of cortical matter	CD45 <sup>+</sup> клетки в 1 мм <sup>2</sup> мозгового вещества CD45 <sup>+</sup> cells in 1 mm <sup>2</sup> of brain matter	CD3 <sup>+</sup> клетки в 1 мм <sup>2</sup> коркового вещества CD3 <sup>+</sup> cells in 1 mm <sup>2</sup> of cortical matter	CD3 <sup>+</sup> клетки в 1 мм <sup>2</sup> коркового вещества CD3 <sup>+</sup> cells in 1 mm <sup>2</sup> of cortical matter
ЦФА CPA	112504±8525	87595±2113	5312,83±738,60	6315,93±1504,53
ЦФА + Бурсанатал CPA + Bursanatal	129980±6985	83470±1586	4267,11±790,96	11648,75±2263,74

клиническим противоопухолевым препаратом. По механизму действия ЦФА является алкилирующим цитотоксическим агентом, иммунотропное действие которого проявляется в угнетении функций костного мозга и других органов иммунопоэза [5, 6, 10, 11]. В ранее проведенных исследованиях было показано, что экстракт бурсы (препарат «Бурсанатал») обладает выраженным иммунотропным действием, активируя или дезактивируя нарушенные иммунные реакции. После инъекции ЦФА мышам в миелограмме обнаружено угнетение нейтрофильного и эритроидного ростка костного мозга, что отражается на изменениях гематологических показателей крови. После лечения препаратом «Бурсанатал» отмечается увеличение миелокариоцитов за счет роста клеток лимфоидного, нейтрофильного и эритроидного ряда в миелограмме. Особый интерес в контексте сведений, полученных при исследовании образцов костного мозга, представляет статистически значимое повышение степени включения селективного предшественника РНК (Бк/г сухого веса и Бк/мг) на 59,6% и 331,6%. Таким образом, можно утверждать, что в костномозговой ткани под влиянием исследуемого препарата происходит рост синтетической активности в целях стимуляции пролиферации колониеобразующих и бластных клеточных элементов, в том числе предшественников лейкопоэза и эритропоэза. Результаты эксперимента показали, что препарат «Бурсанатал» восстанавливает гемопоэтические функции костного мозга. Обнаруженные изменения в характере миелограммы нашли свое отражение в увеличении лейкоцитов в периферической крови в основном за счет гранулоцитов и средних клеток. Наблюдается тенденция к увеличению показателей красной крови. Наиболее интересным представляется вопрос о тропности исследуемого препарата к определенному типу тканей и клеток: является ли наблюдаемая активация синтетической активности костного мозга проявлением селективности влияния препарата «Бурсанатал» в отношении клеток лимфоидного ростка костного мозга, опосредованной специфическим взаимодействием, или можно говорить только об общестимулирующем эффекте. Для ответа на данный вопрос необходимо обратиться к результатам исследования селезенки — периферического органа

иммунопоэза. Результаты исследования образцов селезенки мышей, подвергнутых влиянию препарата «Бурсанатал», представляют наибольший научный интерес, а также являются прямым продолжением дискуссии о селективности действия исследуемого препарата. При исследовании селезенки отмечается статистически достоверное повышение степени включения селективного предшественника ДНК/мг на 119,4% относительно контроля. Данный факт свидетельствует об интенсивных процессах в органе под воздействием препарата «Бурсанатал». Повышение включения селективного предшественника РНК в расчете на грамм сухого веса (мг/г) на 47,96% и РНК/мг на 40,4% указывает на активно протекающие процессы транскрипции в клетках. В ткани селезенки обнаружено повышение числа колониеобразующих клеток, хотя количество Т-лимфоцитов в ткани увеличивается, что является косвенным подтверждением стимулирующего действия препарата на селезенку.

Можно предположить, что введенный лабораторным животным экстракт, вероятно, за счет специфического рецептор-лигандного регулирования проявляет тропность к органам иммуногенеза, в первую очередь к селезенке, и, тем самым, демонстрирует выраженные иммуномодулирующие свойства, заключающиеся, предположительно, в усилении пролиферации и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов. Данный вывод подтверждается резким увеличением количества Т<sup>+</sup> лимфоцитов как в белой, так и красной пульпе селезенки.

Не выявлено достоверного изменения в морфометрии и клеточности тимуса при лечении ЦФА животных после терапии препаратом «Бурсанатал».

## Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании было установлено, что препарат «Бурсанатал» оказывает защитное действие на органы иммунопоэза — костный мозг и селезенку при индуцированной иммуносупрессии, вызванной ЦФА, что обеспечивает фармакологическую основу для дальнейшей клинической разработки препарата «Бурсанатал».

## Список литературы / References

1. Кольберг Н.А., Тихонова Н.В., Тихонов С.Л., Леонтьева С.А., Сергеева И.Ю. Разработка технологии выделения и исследования иммунотропного действия бурсальных пептидов на мышцах с экспериментальным иммунодефицитом // Техника и технология пищевых производств, 2022. Т. 52, № 2. С. 296-309. [Kolberg N.A., Tikhonova N.V., Tikhonov S.L., Leontieva S.A., Sergeeva I.Yu. Immunotropic Effect of Bursal

Peptides on Mice with Experimental Immunodeficiency. *Tekhnika i tekhnologiya pishchevykh proizvodstv = Food Processing: Techniques and Technology*, 2022, Vol. 52, no. 2, pp. 296-309. (In Russ.)]

2. Кольберг Н.А., Кольберг М.А., Травникова Д.А., Данилова И.Г., Мухлынина Е.А. Способ переработки Фабрициевой бурсы птиц. Патент RU 2782347 С1, 26.10.2022. [Kohlberg N.A., Kohlberg M.A., Travnikova D.A., Danilova I.G., Mukhlynina E.A. Method of processing of Fabricia bursa of birds. Patent RU 2782347 С1, 26.10.2022].

3. Кольберг Н.А., Мухлынина Е.А., Бриллиант С.А., Данилова И.Г., Гетте И.Ф., Улитко М.В. Иммунотропное действие экстракта фабрициевой бурсы цыплят-бройлеров на мышей линий C57BL/6 и C57BL/10 с экспериментальным синдромом иммунодефицита // АПК России, 2023. Т. 30, № 2. С. 275-283. [Kolberg N.A., Mukhlynina E.A., Brilliant S.A., Danilova I.G., Gette I.F., Ulitko M.V. Immunotropic effect of the extract fabricia bursa broiler chickens on C57BL/6 and C57BL/10 mice with experimental immunodeficiency syndrome. *APK Rossii = Agro-Industrial Complex of Russia*, 2023, Vol. 30, no. 2, pp. 275-283. (In Russ.)]

4. Кольберг Н.А., Петрова О.Г. Иммунные стимуляторы в птицеводстве и животноводстве. – Екатеринбург: Уральское изд-во, 2012. 195 с. [Kolberg N.A., Petrova O.G. Immune stimulants in poultry and livestock breeding]. Ekaterinburg: Ural Publishing House, 2012. 195 с.

5. Никитюк В.В. Кровь и костный мозг. Химиотерапия в онкологии. Стандарты медицинской помощи: справочник / сост.: А. С. Дементьев, Н.И. Журавлева, С.Ю. Кочетков, Е.Ю. Чепанова М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 673-751. [Nikityuk V.V. Blood and bone marrow. Chemotherapy in oncology. Standards of medical care: reference book/comp.: A.S. Dementyev, N.I. Zhuravleva, S.Yu. Kochetkov, E.Yu. Chepanova]. Moscow: GEOTAR-Media, 2017, pp. 673-751.

6. Телес К.А., Медейрос-Соуза П., Лима Ф.К., де Араужу Б.Г., Лима Р.К. Применение циклофосамида в рутинной практике при лечении аутоиммунных ревматических заболеваний // Нефрология, 2018. Т. 22, № 1. С.104-113. [Teles C.A., Medeiros-Souza P., Lima F.C., de Araújo B.G., Lima R.C. Use of cyclophosphamide in routine practice in the treatment of autoimmune rheumatic diseases. *Nefrologiya = Nefrologiya*, 2018, Vol. 22, no. 1, pp. 104-113. (In Russ.)]

7. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.*, 2018, Vol. 68, no. 6, pp. 394-424.

8. Huang L., Shen M., Wu T., Yu Y., Yu Q., Chen Y., Xie J. Mesona chinensis Benth polysaccharides protect against oxidative stress and immunosuppression in cyclophosphamide-treated mice via MAPKs signal transduction pathways. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2020, Vol. 1, no. 152, pp. 766-774.

9. Panigrahy S.K., Jatawa S, Tiwari A. Therapeutic use of cyclophosphamide and its cytotoxic action. *J. Pharm. Res.*, 2011, Vol. 4, no. 8, pp. 2755-2757.

10. Voelcke G. The Mechanism of action of cyclophosphamide and its consequences for the development of a new generation of oxazaphosphorine cytostatics. *Sci. Pharm.*, 2020, Vol. 88, no. 4, 42. doi: 10.3390/scipharm88040042.

11. Zhu Q., Xu L.H. Analysis of related factors in myelosuppression by antitumor drugs. *Pharm. Clin. Res.*, 2015, Vol. 23, pp. 68-70.

---

#### Авторы:

**Кольберг Н.А.** — к.вет.н., директор единого лабораторного комплекса ФГБОУ ВО «Уральский государственный экономический университет»; старший научный сотрудник лаборатории биохимии и морфологии ФГБУН Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

**Мухлынина Е.А.** — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории морфологии и биохимии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

#### Authors:

**Kolberg N.A.**, PhD (Veterinary), Director, Unified Laboratory Complex, Ural State University of Economics; Senior Researcher, Biochemistry and Morphology Laboratories, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

**Mukhlynina E.A.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Morphology and Biochemistry, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

**Бриллиант С.А.** — к.б.н., научный сотрудник лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; научный сотрудник центральной экспериментальной лаборатории биотехнологий ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург, Россия

**Гетте И.Ф.** — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории морфологии и биохимии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

**Черешнев В.А.** — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

**Данилова И.Г.** — д.б.н., доцент, заместитель директора по науке, заведующая лабораторией морфологии и биохимии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; главный научный сотрудник центральной экспериментальной лаборатории биотехнологий ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург, Россия

**Brilliant S.A.**, PhD (Biology), Researcher, Laboratory of Immunophysiology and Immunopharmacology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Researcher, Central Biotechnology Experimental Laboratory, Institute of Cell Technologies in Medicine, Yekaterinburg, Russian Federation

**Gette I.F.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Morphology and Biochemistry, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

**Chereshnev V.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Scientific Director, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

**Danilova I.G.**, PhD, MD (Biology), Associate Professor, Deputy Research Director, Head of the Laboratory of Morphology and Biochemistry, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Chief Researcher, Central Biotechnology Experimental Laboratory, Institute of Cell Technologies in Medicine, Yekaterinburg, Russian Federation

---

Поступила 16.01.2025  
Отправлена на доработку 10.03.2025  
Принята к печати 23.03.2025

---

Received 16.01.2025  
Revision received 10.03.2025  
Accepted 23.03.2025