

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

КОРРЕКЦИЯ ЭКСТРАКТОМ *RHAPONTICUM UNIFLORUM* (L.) DC. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТИМУСЕ И СЕЛЕЗЁНКЕ МЫШЕЙ ПРИ ЦИКЛОФОСФАНОВОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ

Разуваева Я.Г.,
Хобракова В.Б.,
Тугарина Ю.А.,
Оленников Д.Н.

ФГБУН «Институт общей
и экспериментальной биологии»
СО РАН (670047, г. Улан-Удэ,
ул. Сахьяновой, 6, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Разуваева Янина Геннадьевна,
e-mail: tatur75@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель работы. Определение влияния экстракта сухого *R. uniflorum* на морфофункциональное состояние тимуса и селезёнки при экспериментальной циклофосфановой иммуносупрессии.

Материалы и методы. Исследования проведены на мышах-самцах линии F1 (СВАхС57В1/6) с исходной массой 18–20 г. Циклофосфан-ЛЭНС (ООО «Верофарм», Россия) в дозе 250 мг/кг вводили животным однократно внутрибрюшинно. Экстракт сухой *R. uniflorum* в дозе 100 мг/кг вводили *per os* животным в течение 14 дней. На 16-е сутки тимус и селезёнку фиксировали в формалине для проведения гистологических исследований. На микропрепаратах измеряли общую площадь тимуса, площадь коркового и мозгового вещества, толщину соединительно-тканной капсулы и площадь белой и красной пульпы селезёнки. В корковом веществе тимуса подсчитывали плотность распределения клеток, а также оценивали клеточный состав.

Результаты. Установлено, что экстракт *R. uniflorum* увеличивает общую площадь тимуса и кортико-медулярный индекс на 37 и 26 % ($p \leq 0,05$) соответственно. В корковом веществе плотность распределения клеток увеличивается, в мозговом веществе – снижается, вследствие этого ни у одного животного опытной группы не отмечается «инверсии слоёв». В корковом веществе увеличивается число пролиферирующих лимфоцитов, бластов и больших лимфоцитов, а также снижается число макрофагов и клеток с деструкциями. В селезёнке относительный объём белой пульпы выше на 39 %, чем в контроле.

Выводы. Экстракт сухой *R. uniflorum* оказывает иммунокорректирующее действие на морфофункциональное состояние тимуса и селезёнки при циклофосфановой иммуносупрессии.

Ключевые слова: *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC., экстракт сухой, тимус, селезёнка, циклофосфан, иммуносупрессия

Статья получена: 14.02.2022
Статья принята: 23.09.2022
Статья опубликована: 08.12.2022

Для цитирования: Разуваева Я.Г., Хобракова В.Б., Тугарина Ю.А., Оленников Д.Н. Коррекция экстрактом *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC. морфофункциональных изменений в тимусе и селезёнке мышей при циклофосфановой иммуносупрессии. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-2): 114-121. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.12

CORRECTION OF MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN MICE THYMUS AND SPLEEN BY *RHAPONTICUM UNIFLORUM* (L.) DC. EXTRACT AT CYCLOPHOSPHAMIDE IMMUNOSUPPRESSION

Razuvaeva Ya.G.,
Khobrakova V.B.,
Tugarina Yu.A.,
Olennikov D.N.

Institute of General and Experimental
biology of the Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences
(Sakhyanova str. 6, Ulan-Ude 670047,
Russian Federation)

Corresponding author:
Yanina G. Razuvaeva,
e-mail: tatur75@mail.ru

ABSTRACT

The aim of the study is to evaluate the effect of *R. uniflorum* dry extract on morphofunctional state of mice thymus and spleen at cyclophosphamide immunosuppression.

Materials and methods. The experiments were carried out on F1 (CBAx57Bl/6) mice 18–20 g of weight. Immune deficiency was simulated by a single intraperitoneal introduction of cyclophosphamide in the dose 250 mg/kg. *R. uniflorum* dry extract in the dose 100 mg/kg was administered per os for 14 days. The thymus and spleen were fixed for histological studies on day 16. The thymus total area, the cortex and medulla area, the connective tissue capsule thickness, the spleen white and red pulp area were used to measure on micropreparations stained with hematoxylin-eosin and azure-eosin. The cell density and the cellular composition were calculated in the thymus cortical substance.

Results. The *R. uniflorum* extract increased the thymus total area and the cortico-medullary index by 37 and 26 % ($p \leq 0.05$), respectively. The cells density increased in the cortical substance, it decreased in the medulla, as a result “layer inversion” is not observed in any animal of the experimental group. The number of proliferating lymphocytes, blasts and large lymphocytes increased; the number of destructive cells and macrophages decreased in the cortical substance. The spleen white pulp relative volume was 39% higher than in the control.

Conclusions. The *R. uniflorum* dry extract had an immunocorrective effect on the thymus and spleen morphofunctional state at cyclophosphamid immunosuppression.

Key words: *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC., dry extract, thymus, spleen, cyclophosphamide, immunosuppression

Received: 14.02.2022
Accepted: 23.09.2022
Published: 08.12.2022

For citation: Razuvaeva Ya.G., Khobrakova V.B., Tugarina Yu.A., Olennikov D.N. Correction of morphofunctional changes in mice thymus and spleen by *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC. extract at cyclophosphamide immunosuppression. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-2): 114-121. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.12

В настоящее время использование цитостатиков в онкологии, трансплантологии и при лечении аутоиммунных болезней приводит к развитию значительного количества побочных эффектов, при этом снижается качество жизни больных, ограничивается применение иммунодепрессивной терапии, вплоть до её полной отмены, что является важной медицинской проблемой [1, 2]. В связи с этим, актуальным является поиск лекарственных препаратов, нивелирующих нежелательные эффекты химиотерапии, в том числе и иммуносупрессию. Альтернативой в коррекции побочных эффектов цитостатиков могут стать растительные препараты, обладающие на фоне низкой токсичности способностью стимулировать реакции иммунитета при морфофункциональных нарушениях иммунной системы [3–5].

В качестве иммунокорректирующего средства растительного происхождения интерес представляет лезея одноцветковая – *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC. Ранее нами было установлено, что экстракт сухой, полученный из надземной части *R. uniflorum*, восстанавливает показатели клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа при экспериментальном иммунодефиците, вызванном циклофосфаном [6]. Учитывая, что органы иммуногенеза проявляют выраженную реакцию в ответ на иммуносупрессивное влияние цитостатиков [6, 7], актуальным является исследование особенностей коррекции экстрактом *R. uniflorum* структурных изменений тимуса и селезёнки в условиях экспериментальной иммуносупрессии.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить влияние экстракта сухого из надземной части *R. uniflorum* на морфофункциональное состояние тимуса и селезёнки при экспериментальной циклофосфановой иммуносупрессии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на мышах-самцах линии F1 (СВАхС57Bl/6) с исходной массой 18–20 г. Животных содержали в соответствии с «Правилами лабораторной практики» (GLP) и приказом МЗ РФ № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Эксперименты проведены в соответствии с «Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей». Протокол исследования согласован с этическим комитетом ИОЭБ СО РАН (№ 2 от 05.11.2017).

Животные, соответствующие критериям включения в эксперимент (возраст, масса, пол), распределялись на три группы: интактная, контрольная и опытная. Циклофосфан-ЛЭНС (ООО «Верофарм», Россия) в дозе 250 мг/кг вводили однократно внутрибрюшинно животным контрольной и опытной групп. Животным опытной группы со второго дня вводили *per os* водный раствор

экстракта сухого *R. uniflorum* в дозе 100 мг/кг один раз в сутки в течение 14 дней. Животные контрольной и интактной групп получали дистиллированную воду в эквивалентном объёме по аналогичной схеме.

На 16-е сутки тимус и селезёнку фиксировали в 10%-м забуференном растворе формалина, далее органы проводили по стандартной гистологической проводке. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также азур-эозином. На микрофотографиях тимуса с помощью компьютерной программы «ZEN 2012» (Германия) измеряли площади дольки, мозгового и коркового слоёв, а также толщину соединительно-тканной капсулы. Кортико-медуллярный индекс вычисляли по отношению площади коркового вещества к площади мозгового вещества. В субкапсулярной зоне и средних слоях коркового вещества вычисляли плотность распределения клеток на 1500 мкм², а также оценивали клеточный состав, подсчитывая количество эпителиоретикулоцитов, лимфобластов, больших, средних и малых лимфоцитов, клеток с фигурами митоза, деструктивно изменённых клеток и макрофагов. На микропрепаратах селезёнки определяли площади белой и красной пульпы и вычисляли их относительные значения.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc., США). Статистические различия оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований показали, что на фоне применения цитостатика наблюдается выраженная гипоплазия тимуса, характеризующаяся снижением массы органа, площади его коркового и мозгового слоёв, а также уменьшением плотности клеток. При микроскопическом изучении тимуса контрольных животных выявлено, что строма органа отёчная, капсула разволокнена, и в ней отмечаются адипоциты. По данным морфометрических исследований, средний размер капсулы в контроле на 39 % превышает интактный показатель (рис. 1). В мозговом веществе наблюдаются дилатация и кровенаполнение сосудов. Паренхима органа имеет однотонный цвет, отсутствует контраст между корковым и мозговым веществом, вследствие снижения количества тимоцитов в корковом (на 21–29 %) и увеличения клеточной инфильтрации в мозговом слое (на 20 %) (рис. 2). Граница между корковым и мозговым веществами нечёткая.

Данные морфометрических исследований свидетельствуют, что однократное введение циклофосфана способствует снижению площади тимуса на 39 % ($p \leq 0,05$) относительно таковой у животных интактной группы. При этом снижение размеров тимуса происходит, в основном, за счёт уменьшения размеров коркового вещества (на 37 %, $p \leq 0,05$), чем мозгового вещества (на 25 %). Кортико-медуллярный индекс в контроле составляет $1,9 \pm 0,53$, что на 24 % ниже показателя

в интактной группе. Данные результаты свидетельствуют об акцидентальной инволюции тимуса и соответствуют результатам других авторов, показавших, что введение цитостатиков способствует уменьшению размеров органа, инверсии слоёв и снижению плотности клеток, за счёт усиления процессов некроза и апоптоза тимоцитов, а также снижения их пролиферации и дифференцировки [8–10].

При анализе клеточного состава коркового вещества установлено, что введение цитостатика способствует снижению пролиферативной активности тимоцитов и усилению процессов апоптоза и некроза (рис. 3).

Так, в субкапсулярной и средней зонах коры тимуса контрольных животных количество бластов снижается на 80 и 54 %, больших лимфоцитов – на 71 и 73 %, число клеток с деструктивными изменениями увеличивается в 2,8 и 2,4 раза соответственно по сравнению с показателями интактных животных. В корковом веществе контрольных животных число макрофагов повышается в 2,3–2,6 раза по сравнению с аналогичным показателем у животных интактной группы, что свидетельствует об активации макрофагальной реакции.

Установлено, что курсовое введение животным экстракта *R. uniflorum* ограничивает акцидентальную инво-

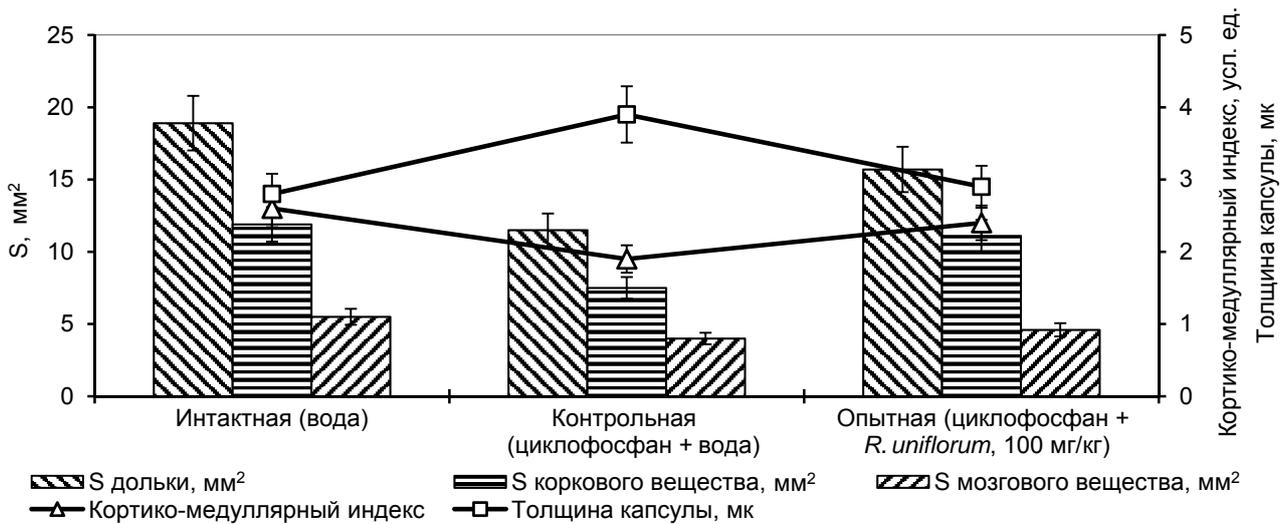


РИС. 1. Морфометрические показатели тимуса мышей на фоне применения экстракта сухого *Rhaponticum uniflorum* при циклофосфановой иммуносупрессии

FIG. 1. Effect of *Rhaponticum uniflorum* dry extract on the mice thymus morphometric parameters by cyclophosphamide immunosuppression

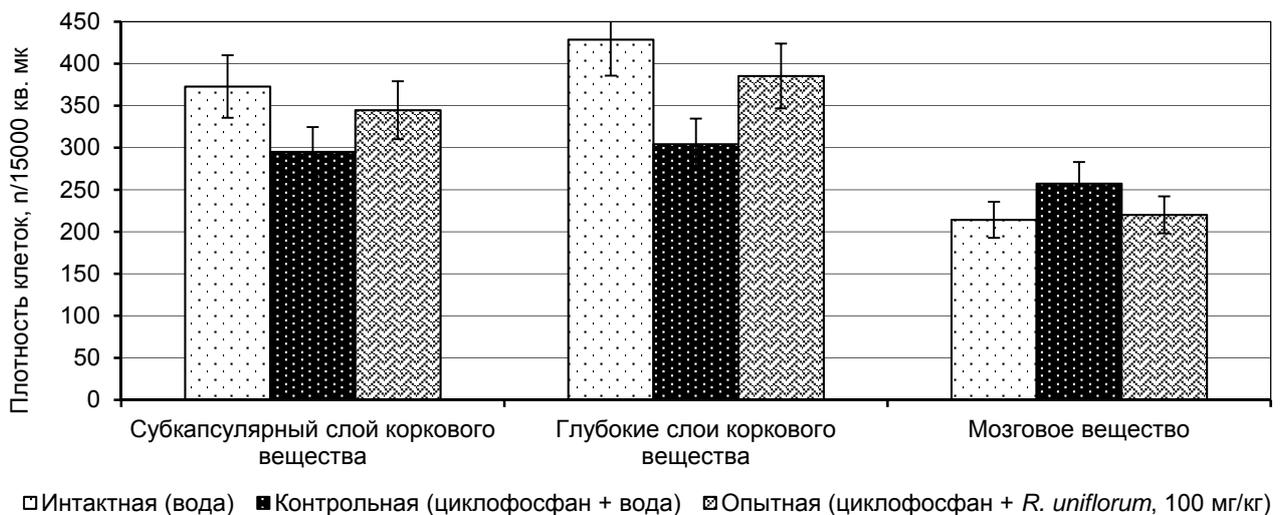
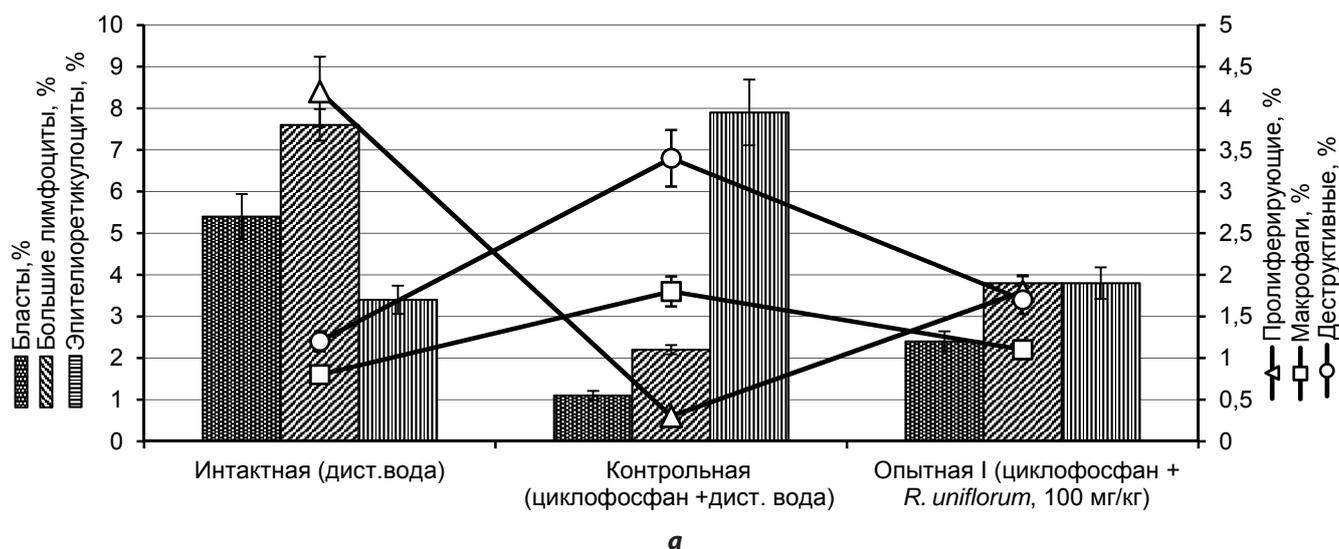
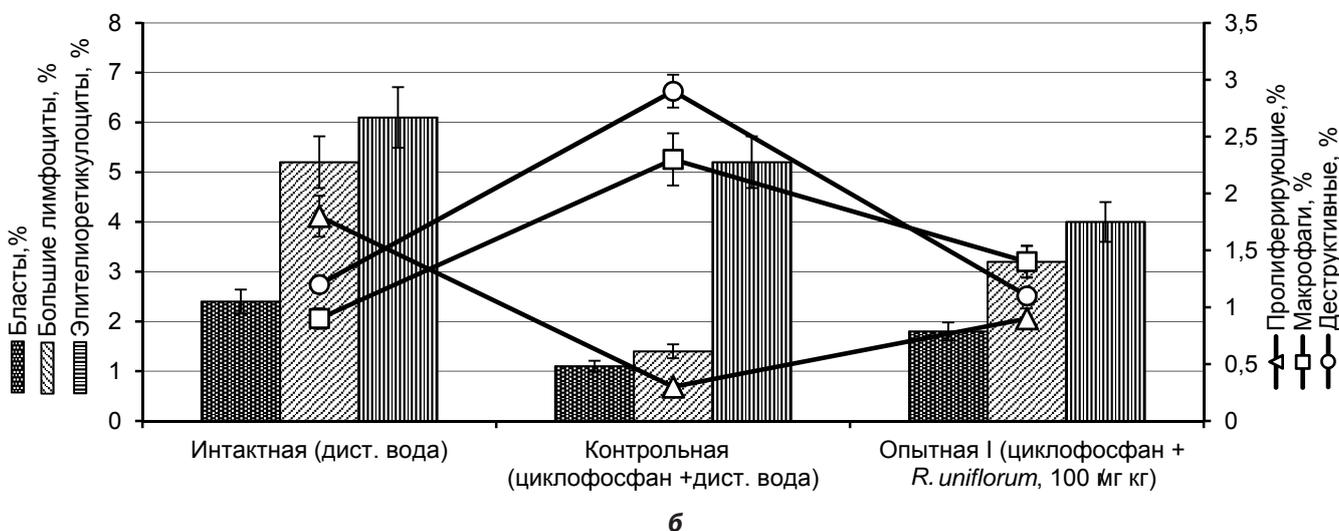


РИС. 2. Влияние экстракта сухого *Rhaponticum uniflorum* на плотность распределения клеток в тимусе мышей при циклофосфановой иммуносупрессии

FIG. 2. Effect of *Rhaponticum uniflorum* dry extract on cell distribution density in mice thymus by cyclophosphamide immunosuppression



а



б

РИС. 3.

Клеточный состав коркового вещества тимуса мышей на фоне применения экстракта сухого *Rhaponticum uniflorum* при циклофосфановой иммуносупрессии: а – субкапсулярная зона; б – средние слои

FIG. 3.

Influence of *Rhaponticum uniflorum* dry extract on the mice thymus cortex cellular composition by cyclophosphamide immunosuppression: а – subcapsular zone; б – middle layers

люцию тимуса и ускоряет в нём репаративные процессы. Так, у животных, принимавших экстракт *R. uniflorum*, в основном, за счёт увеличения площади коркового вещества (на 48 %; $p \leq 0,05$), общая площадь дольки тимуса увеличивается на 37 % ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольным показателем. Кортико-медулярный индекс составляет $2,43 \pm 0,22$, что на 26 % выше такового в контрольной группе (рис. 1). Вследствие увеличения количества плотности тимоцитов в субкапсулярной зоне (на 17 %) и в средних слоях коркового вещества (на 27 %), а также снижения данного показателя в мозговом веществе (на 14 %) относительно контроля, кортико-медулярная граница выглядит чёткой, «инверсии слоёв» не отмечается ни у одного животного опытной группы (рис. 2).

Увеличение плотности клеток в корковом веществе тимуса животных опытной группы обусловлено усилением репаративных и снижением деструктивных про-

цессов (рис. 3). Так, у животных, получавших исследуемый экстракт, в субкапсулярной области и средних слоях коркового вещества увеличивается число бластов соответственно в 2,2 и 1,6 раза, больших лимфоцитов – в 1,7 и 2,3 раза, пролиферирующих лимфоцитов – в 6,0 и 3,0 раза, и снижается число клеток с деструкциями – в 2,0 и 1,6 раза, а также макрофагов – на 39 и 32 % по отношению к контрольным показателям.

Микроскопические исследования показали, что селезёнка мышей покрыта фиброзной капсулой и перитонеальным мезотелием; от фиброзной капсулы отходят соединительнотканые трабекулы, пронизывающие паренхиму органа, в состав которой входят красная и белая пульпа. Последняя представляет собой совокупность лимфоидных узелков тёмно-синего цвета и составляет в среднем одну треть часть от общей площади органа. У всех животных интактной группы в лимфоидных узелках хорошо выражен

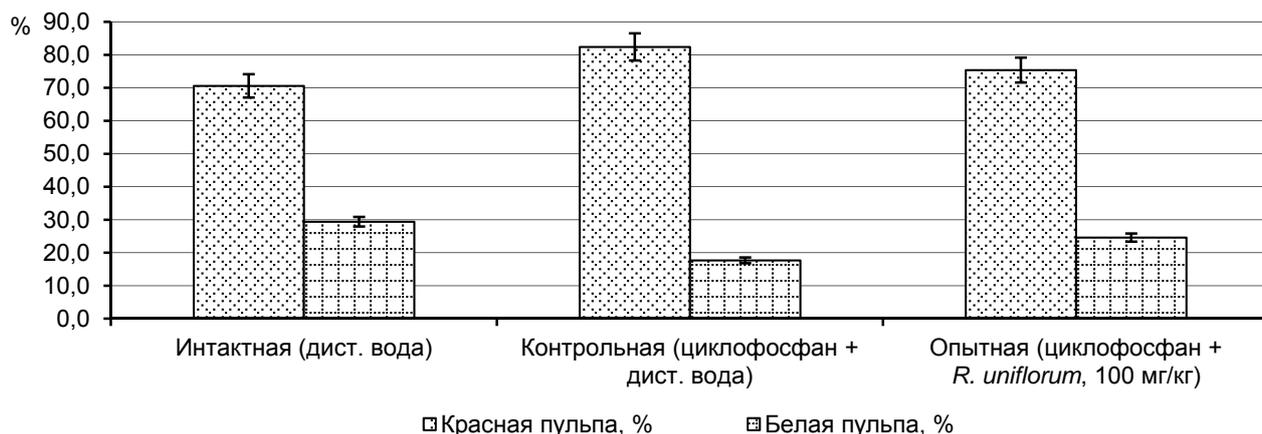


РИС. 4.

Влияние экстракта сухого *Rhaponticum uniflorum* на морфометрические показатели селезёнки при циклофосфановой иммуносупрессии

FIG. 4.

Influence of *Rhaponticum uniflorum* dry extract on spleen morphometric parameters by cyclophosphamide immunosuppression

центр размножения, периартериальная лимфоидная муфта, чётко отграниченные мантийной зоной из малых лимфоцитов.

Однократное введение циклофосфана-ЛЭНС в дозе 250 мг/кг способствует формированию структурных изменений в селезёнке, характеризующихся гемодинамическими нарушениями и инволюцией белой пульпы селезёнки. Так, у животных контрольной группы относительный объём белой пульпы составляет $17,6 \pm 1,38$ % от общей площади органа, против $29,4 \pm 2,96$ % в интактной группе (рис. 4). Центры размножения не отмечались ни у кого из животных контрольной группы. Вследствие снижения пролиферативной активности лимфоцитов и их апоптоза снижается плотность распределения клеток, и окраска фолликула становится светлой и однородной. В лимфоидных фолликулах нет чёткого разграничения на мантийную и маргинальную зоны. Аналогичные результаты получены другими исследователями [11, 12], показавшими, что цитостатики оказывают цитотоксическое действие, что характеризуется снижением плотности клеток в иммунных органах экспериментальных животных.

У животных опытной группы, получавших экстракт сухой *R. uniflorum*, структурные изменения в селезёнке менее выражены, чем у контрольных животных. Общая площадь белой пульпы больше на 39 %, чем в контроле. Лимфоидные узелки имеют правильную овальную или округлую форму с формирующимися в них центрами размножения. У 50 % животных единично встречаются вторичные лимфоидные узелки, с чётким разделением на зоны.

Установленная в ходе экспериментальных исследований способность экстракта сухого *R. uniflorum* ограничивать на фоне циклофосфановой иммуносупрессии развитие инволютивных процессов в тимусе и селезёнке, обусловлена наличием в составе широкого спектра биологически активных веществ. Так, по данным И.А. Гольдиной и соавт. (2020), комплекс биофлавоноидов угнетает супрессивное влияние циклофосфана на спонтанную

пролиферативную активность клеток селезёнки и митоген-индуцированную пролиферацию тимоцитов. Другими исследователями показано, что экстракт *Rhizophora apiculata*, содержащий комплекс флавоноидов, нивелирует гипоплазию тимуса и селезёнки при циклофосфановой иммуносупрессии [13]. Тритерпеноид милиацин ослабляет цитотоксическое воздействие химиотерапии и способствует более быстрому восстановлению морфофункционального состояния красного костного мозга и селезёнки [14].

ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что экстракт *R. uniflorum* в дозе 100 мг/кг способствует нормализации морфофункционального состояния тимуса и селезёнки на фоне циклофосфановой иммуносупрессии. Исследуемый экстракт ограничивает деструктивные процессы, некроз и апоптоз тимоцитов и спленоцитов, усиливает их пролиферативную активность и дифференцировку и тем самым увеличивает объёмную долю лимфоидной ткани.

Финансирование

Исследования проведены в рамках выполнения темы госзадания по проекту FWSM-2021-0005 (№ госрегистрации 121030100227-7).

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kumar PP, Kukunuri DK, Neelima P. A review on chemotherapy induced toxicities: Challenges in their management. *Inter-*

national Journal of Clinical Pharmacokinetics and Medical Sciences. 2021; 1(1): 1-9. doi: 10.26452/ijcpms.v1i1.178

2. Schirrmacher V. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (review). *Int J Oncology*. 2019; 54(2): 407-419. doi: 10.3892/ijo.2018.4661

3. Liu Y-Q, Wang X-L, He D-H, Cheng Y-X. Protection against chemotherapy- and radiotherapy-induced side effects: A review based on the mechanisms and therapeutic opportunities of phytochemicals. *Phytomedicine*. 2021; 80: 153402. doi: 10.1016/j.phymed.2020.153402

4. Yu J, Dong X-D, Jiao J-S, Ji H-Y, Liu A-J. Antitumor and immunoregulatory activities of a novel polysaccharide from *Astragalus membranaceus* on S180 tumor-bearing mice. *Int J Biol Macromol*. 2021; 189: 930-938. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.08.099

5. Хобракова В.Б., Тугарина Ю.А., Торопова А.А., Оленников Д.Н., Абидуева Л.Р. Влияние экстракта сухого левзеи одноцветковой на состояние иммунной и антиоксидантной систем организма при экспериментальном иммунодефиците. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2022; 25(1): 43-49. doi: 10.29296/25877313-2022-01-07

6. Nakahara T, Uchi H, Lesokhin AM, Avogadri F, Rizzuto GA, Hirschhorn-Cymerman D, et al. Cyclophosphamide enhances immunity by modulating the balance of dendritic cell subsets in lymphoid organs. *Blood*. 2010; 115(22): 4384-4392. doi: 10.1182/blood-2009-11-251231

7. Бобрышева И.В. Изменение ультраструктуры тимуса белых крыс после введения циклофосфана. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2013; 12(4): 63-69.

8. Железнов Л.М. Особенности цитоархитектоники тимуса лабораторных животных при иммуносупрессии. *Український морфологічний альманах*. 2015; 13(3-4): 57-59.

9. Лебединская Е.А., Лебединская О.В., Годовалов А.П., Прокудин В.С. Иммуноморфологические особенности тимуса крыс на фоне введения цитостатика в эксперименте. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2016; 12(1): 12-14.

10. Бобрышев И.В. Морфологические особенности белой пульпы селезёнки крыс в условиях экспериментальной иммуносупрессии. *Молодой ученый*. 2015; 2-6(17): 581-584.

11. Кашченко С.А., Золотаревская М.В. Морфометрические показатели селезёнки крыс после введения циклофосфана. *Український морфологічний альманах*. 2011; 9(2): 31-33.

12. Гольдина И.А., Маркова Е.В., Орловская И.А., Топоркова Л.Б., Козлов В.А. Корректирующие эффекты оригинального комплекса биофлавоноидов при циклофосфан-индуцированных нарушениях иммунитета. *Медицинская иммунология*. 2020; 22(6): 1111-1120. doi: 10.15789/1563-0625-CEO-2072

13. Prabhu VV, Guruvayoorappan C. Evaluation of immunostimulant activity and chemoprotective effect of mangrove *Rhizophora apiculata* against cyclophosphamide induced toxicity in BALB/c mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2012; 34(4): 608-615. doi: 10.3109/08923973.2011.642883

14. Железнова А.Д., Железнов Л.М., Штиль А.А., Фролов Б.А. Морфологические проявления защитного влияния милицина в органах иммуногенеза при действии метотрексата. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2007; 144(10): 458-463.

REFERENCES

1. Kumar PP, Kukunuri DK, Neelima P. A review on chemotherapy induced toxicities: Challenges in their management. *International Journal of Clinical Pharmacokinetics and Medical Sciences*. 2021; 1(1): 1-9. doi: 10.26452/ijcpms.v1i1.178

2. Schirrmacher V. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (review). *Int J Oncology*. 2019; 54(2): 407-419. doi: 10.3892/ijo.2018.4661

3. Liu Y-Q, Wang X-L, He D-H, Cheng Y-X. Protection against chemotherapy- and radiotherapy-induced side effects: A review based on the mechanisms and therapeutic opportunities of phytochemicals. *Phytomedicine*. 2021; 80: 153402. doi: 10.1016/j.phymed.2020.153402

4. Yu J, Dong X-D, Jiao J-S, Ji H-Y, Liu A-J. Antitumor and immunoregulatory activities of a novel polysaccharide from *Astragalus membranaceus* on S180 tumor-bearing mice. *Int J Biol Macromol*. 2021; 189: 930-938. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.08.099

5. Hobraikova VB, Tugarina YuA, Toropova AA, Olennikov DN, Abidueva LR. Influence of dry leuzea uniflorum extract on the state of the body's immune and antioxidant systems in experimental immunodeficiency. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2022; 25(1): 43-49. (In Russ.). doi: 10.29296/25877313-2022-01-07

6. Nakahara T, Uchi H, Lesokhin AM, Avogadri F, Rizzuto GA, Hirschhorn-Cymerman D, et al. Cyclophosphamide enhances immunity by modulating the balance of dendritic cell subsets in lymphoid organs. *Blood*. 2010; 115(22): 4384-4392. doi: 10.1182/blood-2009-11-251231

7. Bobrysheva IV. Changes in the ultrastructure of the thymus of white rats after the administration of cyclophosphamide. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2013; 12(4): 63-69. (In Russ.).

8. Zheleznov LM. Features of cytoarchitectonics of laboratory animals' thymus at immunosuppression. *Ukrains'kiy morfologichnyi al'manakh*. 2015; 13(3-4): 57-59. (In Russ.).

9. Lebedinskaya EA, Lebedinskaya OV, Godovalov AP, Prokudin VS. Immuno-morphological features of the rat's thymus at the experimental administration of cytostatics. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2016; 12(1): 12-14. (In Russ.).

10. Bobryshev IV. Morphological features of the white pulp of the spleen of rats under conditions of experimental immunosuppression. *Young Scientist*. 2015; 2(17): 581-584. (In Russ.).

11. Kashchenko SA, Zolotarevskaya MV. Morphometric indices of rats' spleen after injection of cyclophosphanum. *Ukrains'kiy morfologichnyi al'manakh*. 2011; 9(2): 31-33. (In Russ.).

12. Gol'dina IA, Markova EV, Orlovskaya IA, Toporkova LB, Kozlov VA. Corrective effects of original bioflavonoid complex in the cyclophosphamide-induced immunity disorders. *Medical Immunology (Russia)*. 2020; 22(6): 1111-1120. (In Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-CEO-2072

13. Prabhu VV, Guruvayoorappan C. Evaluation of immunostimulant activity and chemoprotective effect of mangrove *Rhizophora apiculata* against cyclophosphamide induced toxicity in BALB/c mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2012; 34(4): 608-615. doi: 10.3109/08923973.2011.642883

14. Zheleznova AD, Zheleznov LM, Shtil' AA, Frolov BA. Morphological manifestations of the protective effect of miliacin in the organs of immunogenesis under the action of methotrexate. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2007; 144(10): 458-463. (In Russ.).

Сведения об авторах

Разуваева Янина Геннадьевна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ, ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, e-mail: tatur75@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7829-1424>

Хобракова Валентина Бимбаевна – доктор биологических наук, доцент, заведующая лабораторией экспериментальной фармакологии, ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, e-mail: val0808@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4689-5706>

Тугарина Юлия Алексеевна – аспирант, ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, e-mail: ytugarina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4606-7214>

Олеников Даниил Николаевич – доктор фармакологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории медико-биологических исследований, ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, e-mail: olennikovdn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8194-1061>

Information about the authors

Yanina G. Razuvaeva – Dr. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory for the Safety of Biologically Active Substances, Institute of General and Experimental Biology SB RAS, e-mail: tatur75@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7829-1424>

Valentina B. Khobrakova – Dr. Sc. (Biol.), Docent, Head of the Laboratory of Experimental Pharmacology, Institute of General and Experimental Biology SB RAS, e-mail: val0808@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4689-5706>

Yuliya A. Tugarina – Postgraduate, Institute of General and Experimental Biology SB RAS, e-mail: ytugarina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4606-7214>

Daniil N. Olennikov – Dr. Sc. (Pharm.), Senior Research Officer at the Laboratory of Biomedical Research, Institute of General and Experimental Biology SB RAS, e-mail: olennikovdn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8194-1061>