

Д.А. Киселёва¹, С.В. Аньков¹, Н.А. Жукова¹, М.С. Борисова¹,
К.С. Богатищева¹, Т.Г. Толстикова¹, М.А. Мельченко^{1,2}, О.И. Яровая^{1,2}

РАДИОЗАЩИТНЫЙ ЭФФЕКТ КОМПОЗИЦИЙ УРСОЛОВОЙ КИСЛОТЫ И АРАБИНОГАЛАКТАНА У МЫШЕЙ CD-1 ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО РЕНТГЕНОВСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ

¹ Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН, Новосибирск

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск

Контактное лицо: Дарья Александровна Киселёва, e-mail: dasha.halikova@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Экспериментальная оценка радиозащитных эффектов композиций урсоловой кислоты (УК) и арабиногалактана (АГ) у мышей CD-1 после однократного рентгеновского облучения в полублетальной дозе.

Материал и методы: В исследовании использовались аутбредные мыши самцы CD-1 массой 25–30 г. Однократное общее облучение животных проводили на рентгеновской установке X-RAD 320 в дозе 5 Гр (расстояние от источника излучения 50 см, фильтр средней жесткости) при мощности дозы ~0,98 Гр/мин. Введение отдельно взятых УК, АГ, а также их композиций проводилось в течение двух недель до облучения и четырех недель после него. Тяжесть лучевого поражения и эффекты лечения оценивали в динамике по проценту выживаемости, массе тела, гематологическим показателям крови, гистологическому исследованию тимуса, сердца, печени, селезенки и почек.

Результаты: После облучения дозой 5 Гр летальность животных в группах ОК, АГ100, АГ200, УК:АГ100:100, УК:АГ50:200, УК:АГ100:400 составила 50 %, в группе УК100 – 40 %, а в группе УК:АГ100:200 – 30 %. Кроме того, на 28 сут после облучения в группах УК50, УК100, АГ100, АГ200, УК:АГ100:100, УК:АГ50:100, УК:АГ100:400 наблюдалось частичное восстановление гематологических показателей относительно интактного контроля. Применение композиции УК:АГ100:200 способствовало статистически значимому восстановлению количества лейкоцитов, эритроцитов и гемоглобина с 14-ых по 28-е сут после облучения в сравнении с группой отрицательного контроля, а также восстановлению на 28-е сут после облучения всех исследуемых гематологических показателей крови до значений интактного контроля. Помимо этого, у облученных животных, получавших УК как в индивидуальном виде, так и в композиции с АГ, отмечалась положительная динамика репаративных процессов, которые проявлялись в большей степени в печени и почках.

Заключение: Включение УК в композицию с АГ в дозе 100:200 мг/кг привело к снижению токсического воздействия рентгеновского излучения на организм мышей CD-1, а именно положительной динамике гематологических показателей крови, репаративных процессов в печени и почках, а также увеличению выживаемости животных до 70 % в сравнении с отрицательным контролем, что свидетельствует о перспективности дальнейших, более углубленных исследований эффектов композиций УК в сравнении с зарегистрированным радиозащитным препаратом в качестве положительного контроля на фоне воздействия ионизирующего излучения.

Ключевые слова: урсоловая кислота, арабиногалактан, радиозащитные свойства, рентгеновское облучение, мыши

Для цитирования: Киселёва Д.А., Аньков А.В., Жукова Н.А., Борисова М.С., Богатищева К.С., Толстикова Т.Г., Мельченко М.А., Яровая О.И. Радиозащитный эффект композиций урсоловой кислоты и арабиногалактана у мышей CD-1 после однократного рентгеновского облучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 1. С. 5–13. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-1-5-13

Д.А. Kiseleva¹, S.V. An'kov¹, N.A. Zhukova¹, M.S. Borisova¹,
K.S. Bogatishcheva¹, T.G. Tolstikova¹, M.A. Melchenko^{1,2}, O.I. Yarovaya^{1,2}

Radioprotective Effect of Ursolic Acid and Arabinogalactan Compositions in CD-1 Mice after a Single X-Ray Irradiation

¹N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Contact person: D.A. Kiseleva, e-mail: dasha.halikova@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Experimental evaluation of radioprotective effects of ursolic acid (UA) and arabinogalactan (AG) compositions in CD-1 mice after a single sub-lethal X-ray irradiation.

Material and methods: The study was conducted on outbred male CD-1 mice weighing 25–30 g. Single total irradiation was performed on X-RAD 320 X-ray at a dose of 5 Gy. Test substances and their compositions in different ratios were administered for two weeks before and four weeks after irradiation. The severity of radiation damage and treatment effects were assessed in dynamics by survival rate, body weight, hematological parameters of blood, histological examination of thymus, heart, liver, spleen, kidneys.

Results: After irradiation with a dose of 5 Gy, the mortality rate of animals in the NC, AG100, AG200, UA:AG100:100, UA:AG50:200, UA:AG100:400 groups were 50 %, in the UA100 group – 40 %, and in the UA:AG100:200 – 30 %. In addition, on the 28th day after irradiation, partial recovery of hematological parameters relative to intact control was observed in the groups UA50, UA100, AG100, AG200, UA:AG100:100, UA:AG50:100, UA:AG100:400. Application of the UA:AG100:200 composition contributed to a statistically significant

recovery of leukocytes, erythrocytes and hemoglobin number from the 14th to the 28th day after irradiation in comparison with the negative control group, as well as the recovery on the 28th day after irradiation of all studied hematological blood parameters to the values of intact control. In irradiated animals that received UA individually and in combination with AG, positive dynamics of reparative processes were noted, which were manifested to a greater extent in liver and kidneys.

Conclusion: The inclusion of UA in a composition with AG at a dose of 100:200 mg/kg led to a decrease in the toxic effects of X-ray radiation on CD-1 mice body, namely, positive dynamics of hematological parameters of blood, reparative processes in liver and kidneys, as well as an increase in animal survival of up to 70 % compared with negative controls, which indicates the prospects for further studies of UA compositions effects in comparison with a registered radioprotective drug as a positive control against exposure to ionizing radiation.

Keywords: *ursolic acid, arabinogalactan, radioprotective properties, X-ray exposure, mice*

For citation: Kiseleva DA, An'kov SV, Zhukova NA, Borisova MS, Bogatishva KS, Tolstikova TG, Melchenco MA, Yarovaya OI. Radioprotective Effect of Ursolic Acid and Arabinogalactan Compositions in CD-1 Mice after a Single X-Ray Irradiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(1):5–13. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-1-5-13

Введение

Лучевая терапия (ЛТ) является одним из наиболее распространённых методов лечения злокачественных новообразований, основанным на использовании ионизирующего излучения в различных формах для разрушения и уничтожения опухолевых клеток [1]. Однако механизм уничтожения клеток под воздействием ионизирующего излучения не избирателен по отношению к опухолевым клеткам, и оптимальная доза ЛТ представляет собой баланс между максимальным воздействием на опухоль и минимальным воздействием на здоровые ткани.

Индивидуальное использование современных методов ЛТ (таких как трехмерная конформная лучевая терапия, ЛТ с модуляцией интенсивности, стереотаксическая радиохирurgia, брахитерапия с использованием двух- и трехмерных изображений, терапия частицами) позволяют врачам избирательно воздействовать на области, содержащие опухоль. Тем не менее, радиотоксичность является распространённым явлением и возникает в связи с использованием более высоких доз облучения, а также комбинированного воздействия других методов лечения злокачественных новообразований, из-за чего в настоящее время активно разрабатывается стратегия сочетания ЛТ с системной терапией радиозащитными препаратами (которые вводятся либо до, либо после облучения). Препараты, которые применяются до облучения и должны присутствовать во время него, чтобы уменьшить повреждение ДНК (например, за счет удаления свободных радикалов), называются радиопротекторами. Напротив, препараты, применяемые после облучения, называются радиомитигаторами, поскольку они ослабляют реакцию клеток на облучение, например, путем подавления путей гибели клеток, таких как апоптоз, митотическая катастрофа или старение [2].

На сегодняшний день в России зарегистрированы лишь несколько радиозащитных препаратов, одним из которых является радиопротектор экстренного действия – препарат Б-190 (индралин) – лекарственное средство для профилактического применения за короткий срок до возможного воздействия больших доз ионизирующего излучения, вызывающих развитие острой лучевой болезни и местных лучевых поражений [3]. Кроме того, существуют также несколько радиомитигаторных препаратов, а именно нейпоген (филграстим), неуластим (пэгфилграстим), неостим (молграмостим), энплеит (ромиплостим). Все эти средства являются рекомбинантными биологическими препаратами и одобрены исключительно для лечения гематологического синдрома. Однако, поскольку побочные эффекты переносимых радиомитигаторов включают разрыв селезёнки, острый респираторный дистресс-синдром, аллергические реакции и альвеолярное кровотечение, их применение ограничено [4, 5].

По этой причине активно изучаются альтернативные методы, включая применение природных ресурсов для минимизации повреждений здоровых тканей, опосредованных ЛТ. В этом контексте одним из широко распространённых и легкодоступных источников биологически активных соединений, способных подавлять прогрессирующую опухоль, проявлять противовоспалительные, антиоксидантные свойства, являются пентациклические тритерпеноиды. Наиболее распространённым карбоновым соединением пентациклических тритерпеноидов является урсоловая кислота (3β-гидрокси-урс-12-ен-28-оик кислота, C₃₀H₄₈O₃) (УК). Этот вторичный метаболит урсанового ряда известен своими антиоксидантными, противоопухолевыми, гепатопротекторными, нейропротекторными эффектами, что делает УК потенциальным профилактическим и терапевтическим средством при различных заболеваниях, включая рак, бактериальную инфекцию, сахарный диабет, болезнь Альцгеймера, иммунологические заболевания и т.д. [6]. Однако до настоящего времени интересы исследователей фокусировались в основном на изучении противоопухолевой активности УК, в то время как изучение её радиопротекторных и/или радиомитигаторных свойств оставались за рамками внимания.

Важно отметить, что клиническое применение УК ограничено из-за её низкой биодоступности и плохой растворимости в воде. Одним из способов преодоления данного ограничения может стать создание комплексов, где в качестве носителя малорастворимой УК будут выступать природные полимеры ввиду своей гидрофильности, хорошей стабильности, низкой токсичности и адгезивным свойствам [7]. Так, полисахарид арабиногалактан (АГ) имеет разветвленную структуру и не образует вязких растворов, что делает его уникальным для использования в качестве средства доставки исследуемых соединений в желудочно-кишечный тракт. Для промышленного получения АГ в мире в основном используют древесину лиственниц, что свидетельствует об огромных запасах этого вещества [8]. Ранее в Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН на экспериментальных моделях были проведены фармакологические и фармакокинетические исследования комплексов АГ с различными представителями лекарственных средств из II-го класса Биофармацевтической классификационной системы, по результатам которых было показано, что комплексообразование с АГ приводит к повышению биодоступности лекарственных средств, снижению активности трансмембранного белка переносчика Р-гликопротеина и увеличению проницаемости в/через клетки его субстратов, однако эффект во многом зависит от используемого вещества [9–11].

Таким образом, основной целью работы была оценка радиозащитных эффектов композиций урсоловой кислоты и арабиногалактана у мышей CD-1 после одно-

кратного рентгеновского облучения в экспериментально установленной полудетальной дозе.

Материал и методы

Исследуемые вещества

Урсоловая кислота (УК, 92 % чистоты, Инжиниринговый центр НИОХ СО РАН, Россия), арабиногалактан (АО «Аметис», Россия), композиция урсоловой кислоты и арабиногалактана.

Животные

Все манипуляции с животными проводились в строгом соответствии с законодательством РФ, Решением «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» от 03.11.2016 г. № 81 и положениями Директивы 2010/63/EU Парламента ЕС и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых в научных целях, и были одобрены биоэтической комиссией ЛФИ НИОХ СО РАН (протокол № Р-14-2025-01-02 от 27.01.2025 г., № Р-14-2025-03-01 от 10.03.2025 г.).

В исследовании использовались аутбредные мыши самцы CD-1 массой 25–30 г, полученные из вивария SPF Института цитологии и генетики СО РАН, Россия. Животных содержали в полипропиленовых клетках со свободным доступом к воде и гранулированному корму, с влажностью и температурным контролем, с 12-часовым циклом света и темноты. Перед экспериментами мышей в течение недели адаптировали к условиям помещения.

Дизайн эксперимента и установка

Для экспериментального моделирования лучевого поражения у мышей использовалась рентгеновская установка X-RAD 320 (Precision X-Ray Inc., Branford, CT, США) с фиксированным расстоянием от источника излучения (SSD 50 см), использованием комбинированного фильтра средней жесткости излучения (0,75 мм олово, 0,25 мм медь, 1,5 мм алюминий). Облучение всего тела мышей проводили однократно в полудетальной дозе 5 Гр, установленной ранее экспериментальным путем. Мощность дозы рентгеновского излучения ~0,98 Гр/мин. После облучения мышей возвращали в клетки, осуществляли ежедневный контроль выживаемости и определяли массу тела в течение 28 сут. До облучения (0 точка), а затем на 4, 7, 14 и 28 сут после него у животных производили забор крови из ретроорбитального синуса для гематологического анализа крови. На 14 и 28 сут внутренние органы (тимус, сердце, печень, почки, селезенка) взвешивали для расчёта массового коэффициента и забирали для гистологического исследования.

Проведение скринингового исследования осуществлялось в два этапа.

I этап. Группы ($n=20$): (1) интактный контроль (мыши без облучения) (ИК), (2) отрицательный контроль (мыши, подвергшиеся облучению и получавшие растворитель) (ОК), (3) урсоловая кислота в дозе 100 мг/кг + облучение (УК100), (4) арабиногалактан в дозе 100 мг/кг + облучение (АГ100), (5) композиция урсоловой кислоты и арабиногалактана в дозе 100:100 мг/кг + облучение (УК:АГ100:100), (6) композиция урсоловой кислоты и арабиногалактана в дозе 100:200 мг/кг + облучение (УК:АГ100:200).

II этап. Группы ($n=20$): (1) интактный контроль (мыши без облучения) (ИК), (2) отрицательный контроль (мыши, подвергшиеся облучению и получавшие растворитель) (ОК), (3) урсоловая кислота в дозе 50 мг/

кг + облучение (УК50), (4) арабиногалактан в дозе 200 мг/кг + облучение (АГ200), (5) композиция урсоловой кислоты и арабиногалактана в дозе 50:200 мг/кг + облучение (УК:АГ50:200), (6) композиция урсоловой кислоты и арабиногалактана в дозе 100:400 мг/кг + облучение (УК:АГ100:400).

Введение исследуемых веществ

Исследуемые вещества вводили в виде взвеси в дистиллированной воде с добавлением эмульгатора Твин-80 ежедневно, однократно, внутривентриально по 0,2 мл на 10 г массы тела. Вещества вводили каждые 24 часа в течение двух недель до облучения (с 0 до 14 дня), а затем в течение четырех недель после облучения (с 15 по 42 день). Выбор дозы УК осуществлялся на основании имеющихся литературных данных, согласно которым её оптимальная доза для животных составляет от 2–100 мг/кг при внутривентриальном введении [12].

Гематологическое исследование

Общий анализ крови проводился с помощью автоматического гематологического анализатора MINDRAY BC-2800 Vet (Shenzhen Mindray Animal Medical Technology Co. Ltd., Китай) образцов периферической крови (20 мкл), собранных в пробирки со стандартным количеством дилуента. Определяли общее количество лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов, гемоглобин и гематокрит.

Гистологическое исследование

Полученный материал (тимус, сердце, печень, почки, селезенка) взвешивали для расчёта их массовых коэффициентов (т.е., процентного отношения массы органа к массе тела), фиксировали в нейтральном забуференном формалине (10 %), обрабатывали обезвоживанием в различных концентрациях этанола и ксилола на комплексе MICROM (Carl Zeiss, Германия), после чего образцы тканей погружали в парафиновые блоки. Срезы толщиной 4 мкм получали на ротационном микротоме, окрашивали гематоксилином-эозином. Исследование образцов проводили на световом микроскопе при увеличении $\times 200$.

Статистическая обработка данных. Статистический анализ производился в программном обеспечении Graph Pad Prism 10.4.1 (GraphPad Software). Для оценки значимости различий выборку использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Результаты представлены в виде среднего \pm стандартная погрешность среднего ($M \pm SEM$). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для определения эффективности УК и её композиций с АГ в качестве радиозащитного средства был использован стандартный протокол 28-дневной выживаемости в качестве конечной точки у мышей CD-1. Поскольку данные по радиопротекторным или радиомитигаторным эффектам УК в настоящее время отсутствуют, все исследуемые вещества вводились ежедневно в течение 2 недель перед облучением и в течение 4 недель после него. Выживаемость 50 % особей, подвергшихся облучению в дозе 5 Гр, наблюдалась в группах ОК, АГ100, АГ200, УК:АГ 100:100, УК:АГ 50:200, УК:АГ 100:400 (рис. 1а,б). Значительное увеличение выживаемости до 70 % было установлено в группе, получавшей композицию УК:АГ в дозе 100:200 мг/кг (рис. 1а). Выживаемость на уровне 60 % наблюдалась в группе животных,

которым вводили УК в дозе 100 мг/кг (рис. 1а). Повышенная выживаемость убедительно свидетельствует о способности композиции УК с АГ уменьшать токсическое воздействие рентгеновского излучения на организм мышей, подвергшихся облучению полудозой.

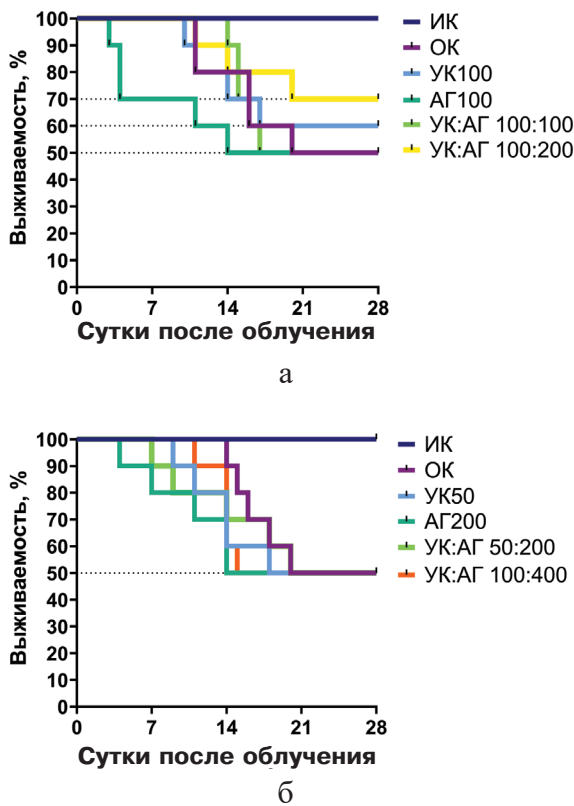


Рис. 1. Выживаемость мышей CD-1 после однократного общего облучения в дозе 5 Гр ($n=10$) на I (а) и II (б) этапе исследования. Данные представлены в виде $M \pm SEM$

Fig. 1. Percent survival of CD-1 mice after a single total irradiation at dose of 5 Gy ($n=10$) at stages I (a) and II (б). Data are presented as $M \pm SEM$

Кроме того, во всех группах у выживших мышей после рентгеновского воздействия было выявлено снижение массы тела относительно фоновых значений в период 14–28-е сут (до -24% на 28-е сут после облучения). Постепенный прирост массы тела в период 28–42-е сут наблюдали во всех исследуемых группах за исключением групп ОК, АГ100, однако на 42 сут эксперимента ни одна группа не достигла значений интактного контроля (рис. 2а, б).

Помимо оценки выживаемости и динамики массы тела мышей было изучено влияние УК, АГ и композиций УК:АГ на восстановление функции кроветворения у мышей, облученных дозой 5 Гр. Во всех группах анализировали гематологические показатели на 4-е, 7-е, 14-е и 28-е сут после облучения. В группе облученных мышей наблюдалось резкое снижение количества всех клеток крови, причем динамика гематологических показателей на двух этапах эксперимента была идентичной (рис. 3, 4).

Лейкопения наблюдалась до появления других цитопений (рис. 3а,4а). Так, количество лейкоцитов в облученных группах значительно снизилось уже на 4-е сут после облучения по сравнению с группой ИК. До 14-ых сут после облучения у мышей не наблюдалось улучшения показателей количества лейкоцитов. Введение композиции УК:АГ в дозе 100:200 мг/кг облученным животным способствовало статистически значимому восстановлению количества лейкоцитов с 14-ых ($p < 0,05$) по

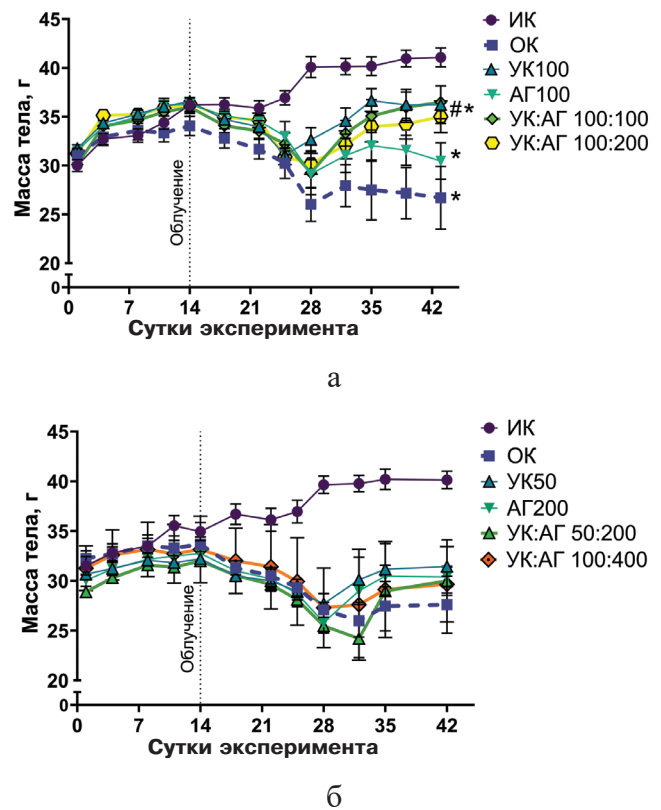


Рис. 2. Динамика средней массы тела мышей CD-1 после однократного общего облучения в дозе 5 Гр ($n=10$) на I (а) и II (б) этапе исследования. Данные представлены в виде $M \pm SEM$. * – статистически значимые различия по сравнению с ИК, # – по сравнению с ОК ($p < 0,05$)

Fig. 2. Dynamics of the average CD-1 mice body weight after a single total irradiation at a dose of 5 Gy ($n=10$) at stages I (a) and II (б). Data are presented as $M \pm SEM$. The value of $p < 0.05$ (*) was considered statistically significant compared to IC, $p < 0.05$ (#) compared to NC

28-е ($p > 0,05$) сут после облучения по сравнению с облученными мышами (рис. 3а).

Гематокрит, количество эритроцитов и гемоглобин на 4-е сут после облучения временно увеличивались, что может быть связано с высвобождением зрелых клеток, депонированных в костном мозге, в кровь (рис. 3в, г, д, 4в, г, д) [13]. Наименьшее их количество ($p < 0,05$) во всех группах наблюдалось на 14-е сут после облучения. Применение композиции УК:АГ в дозе 100:200 мг/кг способствовало статистически значимому восстановлению количества эритроцитов и гемоглобина у облученных животных с 14-ых ($p < 0,05$) по 28-е ($p > 0,05$) сут после облучения по сравнению с группой ОК, не влияя при этом на процентное содержание гематокрита (рис. 3в, г, д).

Циркулирующие тромбоциты, срок жизни которых составляет около 10 сут, постепенно исчезали из крови в течение этого периода с развитием тромбоцитопении ($p < 0,05$) на 14-е сут после облучения во всех группах на двух этапах эксперимента (рис. 3б, 4б). Введение исследуемых соединений на двух этапах эксперимента не оказало влияние на динамику уровня тромбоцитов.

Таким образом, на 28-е сут после облучения в группах ОК, УК50, УК100, АГ100, АГ200, УК:АГ 100:100, УК:АГ 50:100, УК:АГ 100:400 наблюдалось частичное восстановление гематологических показателей. Однако только у мышей группы УК:АГ 100:200 наблюдалось восстановление всех исследуемых гематологических показателей крови до значений интактного контроля.

После воздействия рентгеновского излучения также было установлено статистически значимое изменение

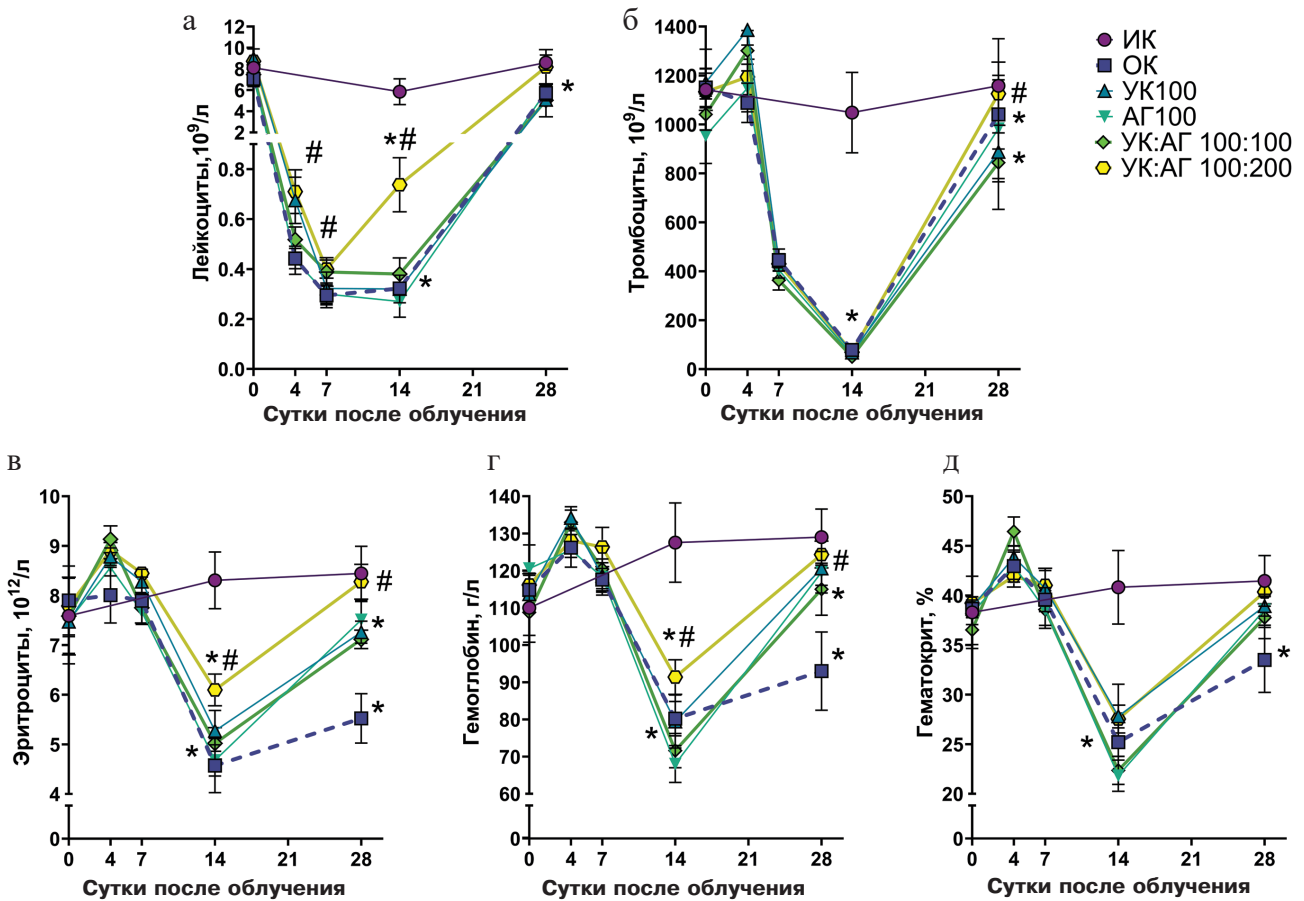


Рис. 3. Динамика гематологических показателей в крови мышей CD-1 после однократного общего облучения в дозе 5 Гр ($n=20$) на I этапе исследования. (а) – лейкоциты, (б) – тромбоциты, (в) – эритроциты, (г) – гемоглобин и (д) – гематокрит на 4-й, 7-й, 11-й, 14-й, 28-й день после облучения. Данные представлены в виде $M \pm SEM$. * – статистически значимые различия по сравнению с ИК, # – по сравнению с ОК ($p < 0,05$)

Fig. 3. Dynamics of hematological parameters in blood of CD-1 mice after a single total irradiation at a dose of 5 Gy ($n=20$) at stage I of the study. (a) – leukocytes, (б) – platelets, (в) – erythrocytes, (г) – hemoglobin and (д) – hematocrit on the 4th, 7th, 11th, 14th, 28th day after irradiation. Data are presented as $M \pm SEM$. The value of $p < 0.05$ (*) was considered statistically significant compared to IC, $p < 0.05$ (#) compared to NC

массового коэффициента органов кроветворения (тимуса и селезенки) (рис. 5, 6). Это наиболее радиочувствительные органы, клетки которых имеют короткий жизненный цикл и высокие темпы обновления. Двукратное уменьшение массового коэффициента тимуса в исследуемых группах на 14 день после облучения ($p < 0,05$) свидетельствует о почти повсеместной гибели Т-лимфоцитов и эпителиальных клеток тимуса [14]. Восстановление клеток тимуса после облучения (и, тем самым, его массового коэффициента), которое происходит в основном лишь за счет оставшихся единичных живых тимоцитов, на 28-е сут после облучения наблюдалось только в двух группах (УК:АГ 100:100, УК:АГ 100:200).

Уменьшение массы селезенки на 14-е сут после облучения во всех облученных группах животных является результатом разрушения клеточных элементов (т.е. остановки митоза кроветворных клеток с последующей гибелью части лимфоцитов). Стоит отметить, что на 28-е сут после облучения у мышей групп ОК, УК50, АГ200 наблюдалось развитие гипертрофии селезенки, что, вероятно, связано с развитием отека органа (рис. 5б, 6б).

По результатам гистологического исследования у всех животных, подвергшихся облучению в дозе 5 Гр, через 14 сут наблюдались системные нарушения гемодинамики, проявляющиеся во всех органах: просвет сосудов (вен, капилляров, а также мелких артерий) был заполнен гомогенным эозинофильным плазматическим содержимым. Строение стенок сосудов без выраженных

повреждений, однако наблюдалось плазматическое пропитывание стенок некоторых мелких артерий, проявляющихся в их набухании и стертой структуре.

В группе ИК у мышей архитектура внутренних органов была сохранена. Печень, почки, сердце, селезенка и тимус имели типичное строение. Признаки гемодинамических, инфильтративных и дистрофических изменений не было обнаружено (рис. 7а, 8а). У животных группы ОК на 14-е сут после однократного общего облучения в паренхиме печени на фоне венозного полнокровия выявлялись диффузные дистрофические изменения гепатоцитов в виде опустошения цитоплазмы, моноцеллюлярные и мелкоочаговые некрозы гепатоцитов, а также выраженная инфильтрация синусоидов моноцитами и фибробластоподобными клетками. Многие клетки без особенностей локализации демонстрировали признаки апоптоза: карнопикноз, карioreкسيس, компактизацию и фрагментацию цитоплазмы (рис. 7б). Аналогичные патологические изменения без существенных отличий от группы ОК наблюдались и в группах животных, получавших АГ в дозах 100 и 200 мг/кг (рис. 7д, е).

В печени животных, получавших УК как отдельно, так и в виде композиции с АГ на 14-е сут после облучения наблюдалось практически полное нивелирование деструктивно-некротических изменений и ярко выраженные признаки репаративной регенерации, а именно появление двухъядерных гепатоцитов и умеренного ядерного полиморфизма (рис. 7в, г, ж, з, и, к). Наблю-

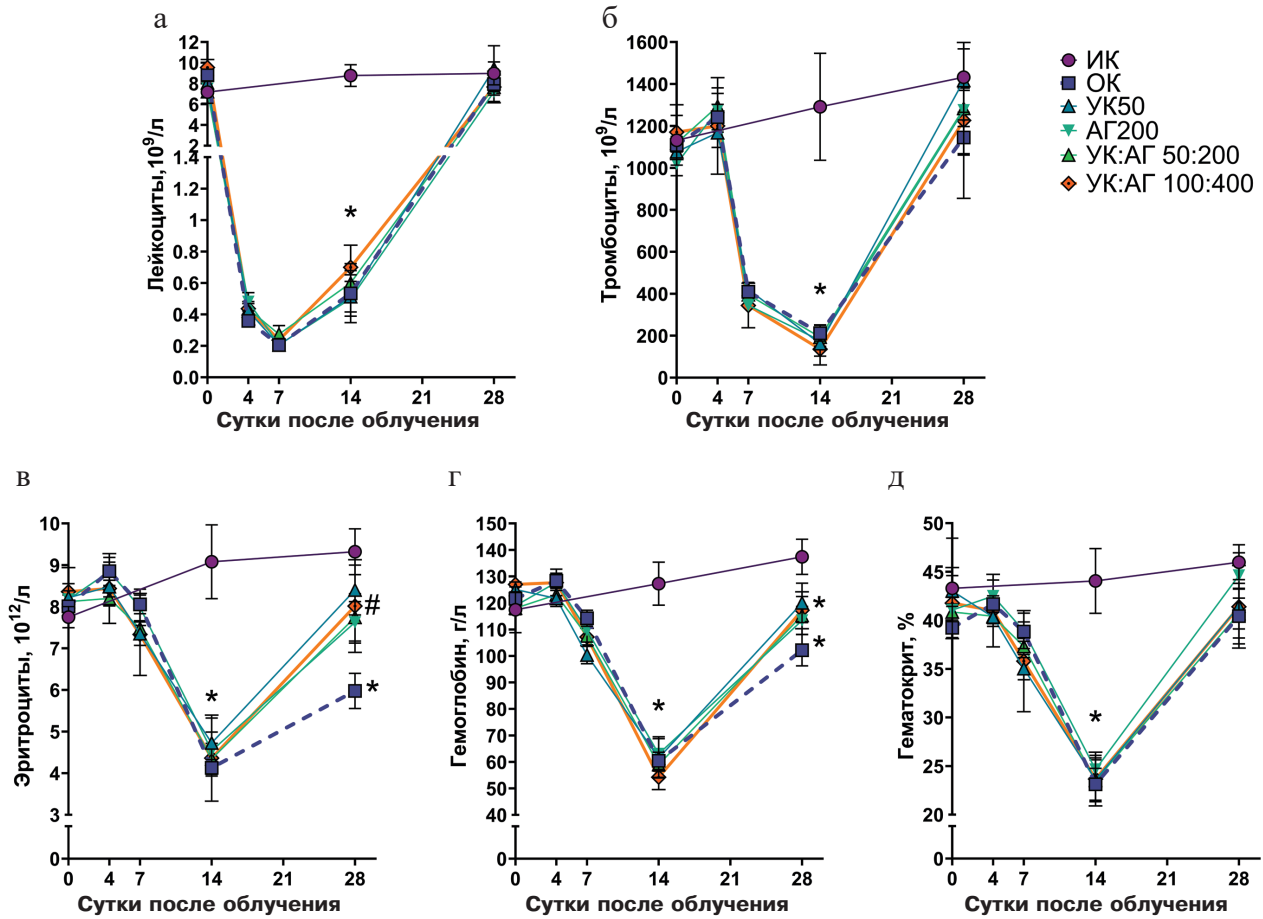


Рис. 4. Динамика гематологических показателей в крови мышей CD-1 после однократного общего облучения в дозе 5 Гр (n=20) на II этапе исследования. (а) – лейкоциты, (б) – тромбоциты, (в) – эритроциты, (г) – гемоглобин и (д) – гематокрит на 4-й, 7-й, 11-й, 14-й, 28-й день после облучения. Данные представлены в виде М±SEM. * – статистически значимые различия по сравнению с ИК, # – по сравнению с ОК (p < 0,05)

Fig. 4. Dynamics of hematological parameters in blood of CD-1 mice after a single total irradiation at a dose of 5 Gy (n=20) at stage II of the study. (a) – leukocytes, (б) – platelets, (в) – erythrocytes, (г) – hemoglobin and (д) – hematocrit on the 4th, 7th, 11th, 14th, 28th day after irradiation. Data are presented as M±SEM. The value of p < 0.05 (*) was considered statistically significant compared to IC, p < 0.05 (#) compared to NC

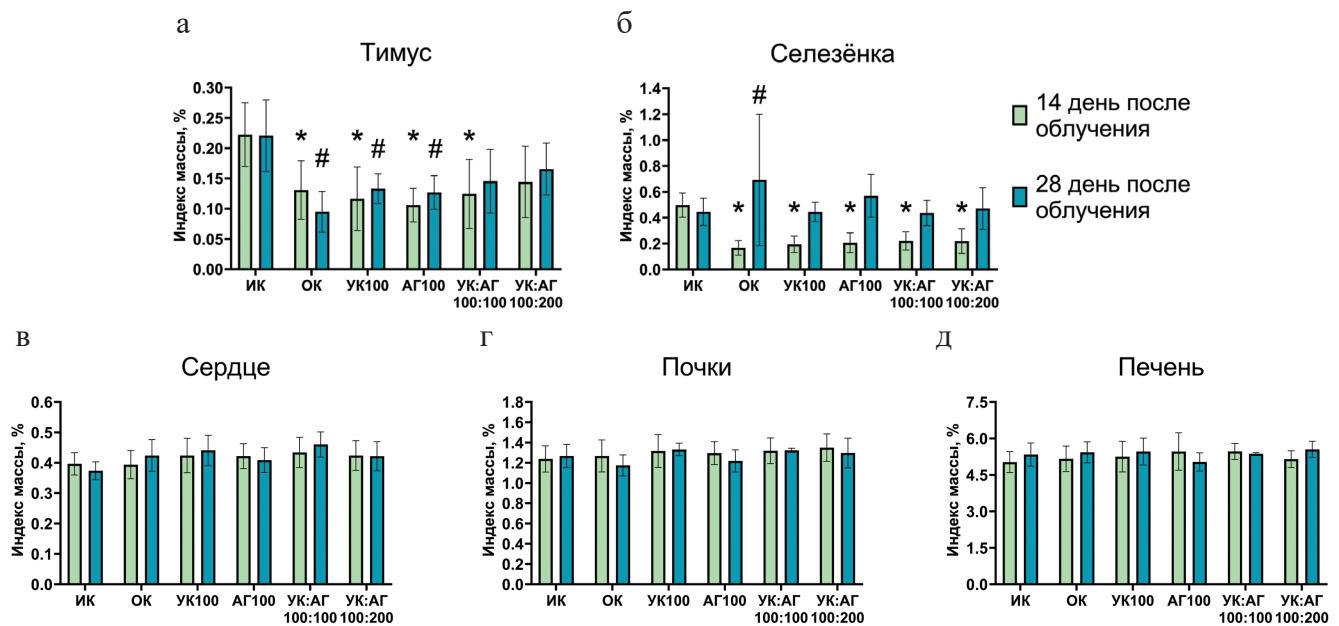


Рис. 5. Массовый коэффициент органов (%) мышей CD-1 после однократного общего облучения в дозе 5 Гр на I этапе исследования. Данные представлены в виде М±SEM. * – статистически значимые различия по сравнению с ИК, # – по сравнению с ОК (p < 0,05)

Fig. 5. Organ mass index (%) of CD-1 mice after a single total irradiation at a dose of 5 Gy at stage I of the study. Data are presented as M±SEM. The value of p < 0.05 (*) was considered statistically significant compared to IC, p < 0.05 (#) compared to NC

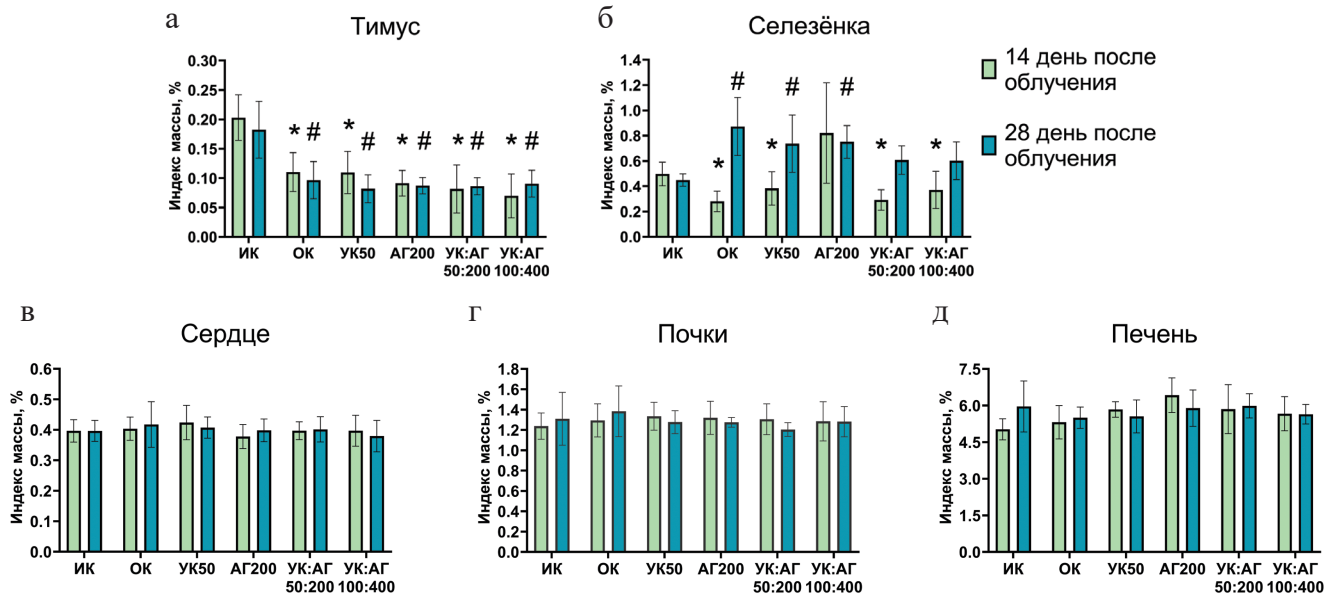


Рис. 6. Массовый коэффициент органов (%) мышей CD-1 после однократного общего облучения в дозе 5 Гр на II этапе исследования. Данные представлены в виде $M \pm SEM$. * – статистически значимые различия по сравнению с ИК, # – по сравнению с ОК ($p < 0,05$)

Fig. 6. Organ mass index (%) of CD-1 mice after a single total irradiation at a dose of 5 Gy at stage II of the study. Data are presented as $M \pm SEM$. The value of $p < 0.05$ (*) was considered statistically significant compared to IC, $p < 0.05$ (#) compared to NC

даемые изменения были наиболее выражены в группах животных, получавших УК в дозе 100 мг/кг (УК100, УК:АГ100:100, УК:АГ100:200, УК:АГ100:400). Помимо этого, во всех группах хорошо прослеживалось синусоидное русло и балочная структура печеночных долек, отмечалось очаговое расширение синусоидов вокруг центральных вен. В совокупности описанные явления можно расценивать как адаптацию клеток печени к последствиям радиационной нагрузки и наличие дозозависимого протективного действия урсоловой кислоты на течение репаративных процессов в печени.

В почках всех облученных животных на 14-е сут, помимо описанных ранее гемодинамических нарушений, наблюдался периваскулярный отек, а также расширение и кровенаполнение почечных венул, что может указывать на затруднение фильтрационных и обменных процессов в нефронах. Помимо этого, у животных груп-

пы ОК базальные мембраны клубочков были тонкими, отмечалось расширение мезангиального матрикса (рис. 8б). В эпителиоцитах дистальных и проксимальных канальцев выявлялась умеренно выраженная гидropическая дистрофия. В группах облученных мышей, получавших УК в дозе 50, 100 мг/кг или в композиции с АГ в дозах 50:200, 100:100, 100:200, 100:400 мг/кг, отмечалось уменьшение дистрофических изменений проксимальных отделов канальцев нефронов, а также сокращение просветов венул коркового вещества относительно группы ОК, что может указывать на нормализацию процессов фильтрации и водно-электролитного обмена (рис. 8в, г, ж, з, и, к).

Также стоит отметить, что после однократного облучения у животных всех групп на 14-е сут были выявлены дегенеративно-некротические изменения в селезенке и тимусе, характерные для лучевого поражения.

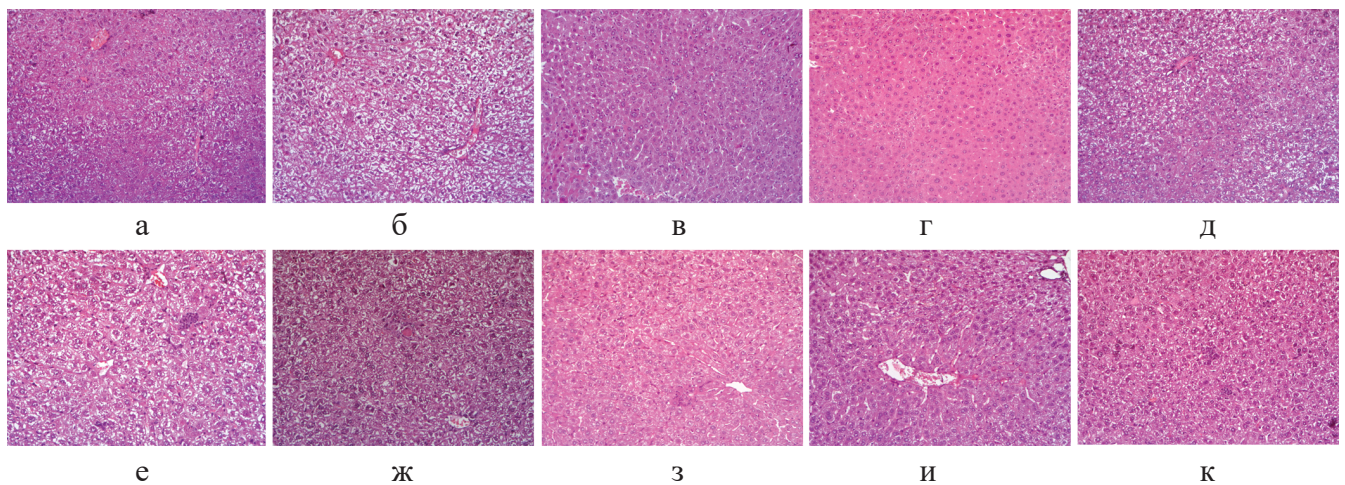


Рис. 7. Результаты гистологического исследования печени мышей CD-1 на 14-е сут после однократного общего облучения в дозе 5 Гр: (а) – ИК, (б) – ОК, (в) – УК50, (г) – АГ100, (д) – АГ100, (е) – АГ200, (ж) – УК:АГ50:200, (з) – УК:АГ100:100, (и) – УК:АГ 100:200, (к) – УК:АГ100:400. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

Fig. 7. Results of histological examination of CD-1 mice liver on the 14th day after a single total irradiation at a dose of 5 Gy: (a) – IC, (б) – NC, (в) – UA50, (г) – UA100, (д) – AG100, (е) – AG200, (ж) – UA:AG50:200, (з) – UA:AG100:100, (и) – UA:AG 100:200, (к) – UA:AG100:400. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

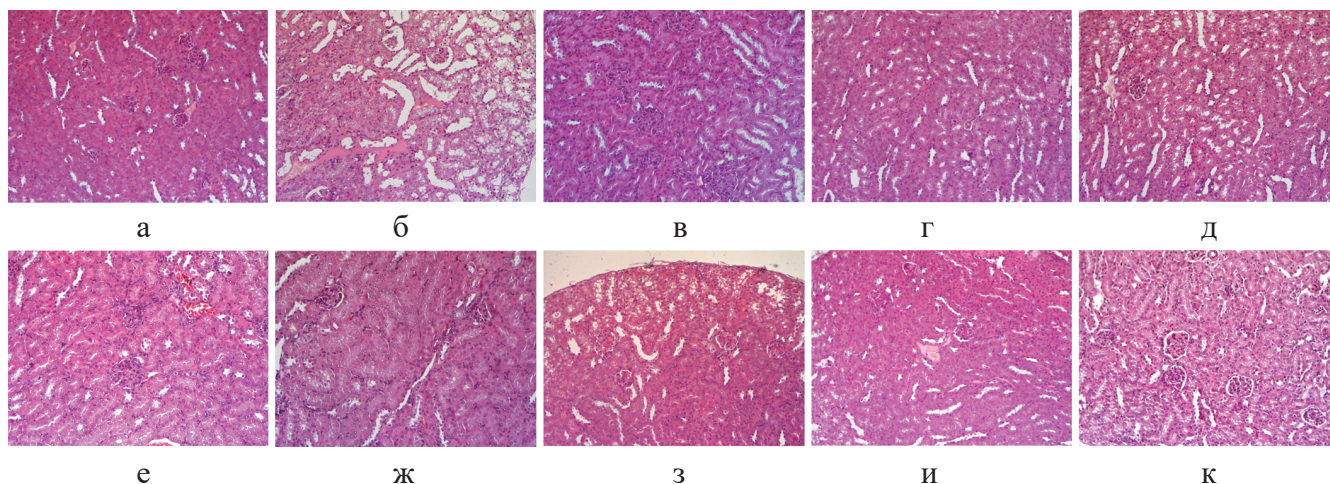


Рис. 8. Результаты гистологического исследования почек мышей CD-1 на 14-й день после однократного общего облучения в дозе 5 Гр: (а) – ИК, (б) – ОК, (в) – УК50, (г) – УК100, (д) – АГ100, (е) – АГ200, (ж) – УА:АГ50:200, (з) – УА:АГ100:100, (и) – УА:АГ 100:200, (к) – УА:АГ100:400. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

Fig. 8. Results of histological examination of CD-1 mice kidneys on the 14th day after a single total irradiation at a dose of 5 Gy: (a) – IC, (б) – OK, (в) – UA50, (г) – UA100, (д) – AG100, (е) – AG200, (ж) – UA:AG50:200, (з) – UA:AG100:100, (и) – UA:AG 100:200, (к) – UA:AG100:400. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

В селезенке наблюдались выраженная гипоплазия белой пульпы, инфильтрация красной пульпы полинуклеарными лейкоцитами, а также некроз клеток в зонах экстрамедулярного кроветворения. В тимусе была выражена гипоплазия коркового вещества, которая сопровождалась диффузным уменьшением плотности лимфоцитов. В сердце же выявлялось незначительное полнокровие сосудов, однако очаговых и инфильтративных поражений миокарда не было установлено. Введение УК в индивидуальном виде, а также в композиции с АГ не оказало существенного влияния на патологические изменения в селезенке, сердце и тимусе.

В восстановительном периоде (28-е сут после облучения) во всех группах морфологическая картина была сопоставима с группой интактного контроля.

Заключение

В представленной работе впервые было изучено влияние урсоловой кислоты на организм мышей CD-1, облученных полулетальной дозой 5 Гр. Показано, что отдельно взятые урсоловая кислота в дозе 50 мг/кг, арабиногалактан в дозе 100, 200 мг/кг не снижают токсиче-

ское воздействие рентгеновского излучения на организм животных. Применение урсоловой кислоты в дозе 100 мг/кг приводило к увеличению выживаемости до 60 %, тогда как применение композиции в дозе 100:200 мг/кг, где в качестве носителя малорастворимой урсоловой кислоты выступал полисахарид арабиногалактан, способствовало положительной динамике гематологических показателей крови животных и увеличению выживаемости до 70 %, что может быть связано с ускоренным восстановлением кроветворной функции организма. Наблюдаемая положительная динамика репаративных процессов в печени и почках облученных животных, получавших урсоловую кислоту, вероятно была обусловлена наличием гепатопротекторных и нефропротекторных свойств самой урсоловой кислоты.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших, более углубленных исследований эффектов композиций на основе урсоловой кислоты и арабиногалактана в сравнении с зарегистрированным радиозащитным препаратом в качестве положительного контроля на фоне воздействия ионизирующего излучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Montay-Gruel P., Meziani L., Yakkala C., Vozenin M.C. Expanding the Therapeutic Index of Radiation Therapy by Normal Tissue Protection. *Br J Radiol.* 2019;92;1093:20180008. Doi: 10.1259/bjr.20180008.
- Maier P., Wenz F., Herskind C. Radioprotection of Normal Tissue Cells. *Strahlenther Onkol.* 2014;190:745-752. Doi: 10.1007/s00066-014-0637-x.
- Васин М.В. Препарат Б-190 (индралин) в свете истории формирования представлений о механизме действия радиопротекторов // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т.60. С. 378-395 [Vasin M.V. Drug B-190 (Indralin) in Light of the History of the Formation of Ideas about the Mechanism of Action of Radioprotectors. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2020;60:378-395 (In Russ.)]. Doi: 10.31857/S0869803120040128.
- Dale D.C., Crawford J., Klippel Z., Reiner M., Osslund T., Fan E., Morrow P.K., Allcott K., Lyman G.H. A Systematic Literature Review of The Efficacy, Effectiveness, and Safety of Filgrastim. *Support Care Cancer.* 2018;26;1:7-20. Doi: 10.1007/s00520-017-3854-x.
- Lee M., Yee J., Kim J.Y., Kim J.Y., An S.H., Lee K.E., Gwak H.S. Risk Factors for Neutropenia and Febrile Neutropenia Following Prophylactic Pegfilgrastim. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2019;15;4:231-237. Doi: 10.1111/ajco.13152.
- Kiseleva D.A., An'Kov S.V., Tolstikova T.G. Ursolic Acid: Sources, Synthesis, Properties, Modifications, Application. *Russ J Bioorg Chem.* 2025;51;2:508-532. Doi: 10.1134/S1068162024605974.
- Liu Z., Jiao Y., Wang Y., Zhou C., Zhang Z. Polysaccharides-Based Nanoparticles as Drug Delivery Systems. *Adv. Drug Deliv.* 2008;60;15:1650-1662. Doi: 10.1016/j.addr.2008.09.001.
- Медведева Е.Н., Бабкин В.А., Остроухова Л.А. Арабиногалактан лиственницы – свойства и перспективы использования (обзор) // Химия растительного сырья. 2003. №1. С. 27-37 [Medvedeva Ye.N., Babkin V.A., Ostroukhova L.A. Larch Arabinogalactan – Properties and Prospects for Use (Review). *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya* = Chemistry of Plant Raw Materials. 2003;1:27-37 (In Russ.)].
- Kong R., Zhu X., Meteleva E.S., Polyakov N.E., Khvostov M.V., Baev D.S., Tolstikova T.G., Dushkin A.V., Su W. Ator-

- vastatin Calcium Inclusion Complexation with Polysaccharide Arabinogalactan and Saponin Disodium Glycyrrhizate for Increasing of Solubility and Bioavailability. *Drug Deliv Transl Res.* 2018;8;5:1200-1213. Doi: 10.1007/s13346-018-0565-x.
10. Борисов С.А., Хвостов М.В., Толстикова Т.Г., Душкин А.В., Чистяченко Ю.С. Фармакодинамические исследования комплекса включения полисахарида лиственницы арабиногалактана с напроксеном // Сибирский научный медицинский журнал. 2017. Т.37. №4. С. 19-25 [Borisov S.A., Khvostov M.V., Tolstikova T.G., Dushkin A.V., Chistyachenko Yu.S. Pharmacodynamic Studies of the Inclusion Complex of Larch Polysaccharide Arabinogalactan with Naproxen. *Sibirskiy Nauchnyy Meditsinskiy Zhurnal* = The Siberian Scientific Medical Journal. 2017;37;4:19-25 (In Russ.)].
 11. Khvostov M.V., Borisov S.A., Tolstikova T.G., Dushkin A.V., Tsyrenova B.D., Chistyachenko Y.S., Polyakov N.E., Dultseva G.G., Onischuk A.A., An'kov S.V. Supramolecular Complex of Ibuprofen with Larch Polysaccharide Arabinogalactan: Studies on Bioavailability and Pharmacokinetics. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2017;42;3:431-440. Doi: 10.1007/s13318-016-0357-y.
 12. Nguyen H.N., Ullevig S.L., Short J.D., Wang L., Ahn Y.J., Asmis R. Ursolic Acid and Related Analogues: Triterpenoids with Broad Health Benefits. *Antioxidants (Basel).* 2021;10;8:1161. Doi: 10.3390/antiox10081161.
 13. Macià I Garau M., Lucas Calduch A., López EC. Radiobiology of the Acute Radiation Syndrome. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2011;16;4:123-30. Doi: 10.1016/j.rpor.2011.06.001.
 14. Horie K., Namiki K., Kinoshita K., Miyauchi M., Ishikawa T., Hayama M., Maruyama Y., Hagiwara N., Miyao T., Murata S., Kobayashi T.J., Akiyama N., Akiyama T. Acute Irradiation Causes a Long-Term Disturbance in the Heterogeneity and Gene Expression Profile of Medullary Thymic Epithelial Cells. *Front Immunol.* 2023;14:1186154. Doi: 10.3389/fimmu.2023.1186154.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 25-25-00119).

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.11.2025. Принята к публикации: 25.12.2025.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was supported by the Russian Science Foundation (project No. 25-25-00119).

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.11.2025. Accepted for publication: 25.12.2025.