

Оригинальная статья / Research article



УДК 578.832.1; 616.36; 577.161.22

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-4-1857>

## Влияние сапони́на таурозида Sx1 на продолжительность жизни и экспрессию рецепторов к витамину D в ткани печени мышей на фоне гриппозной инфекции

Т. П. Сатаева✉, В. Ю. Малыгина, Т. П. Макалиш, М. А. Кривенцов, А. К. Гуртовая

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» (КФУ имени В. И. Вернадского). 295000, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5–7

✉ Контактное лицо: Сатаева Татьяна Павловна. E-mail: [tanzcool@mail.ru](mailto:tanzcool@mail.ru)

ORCID: Т. П. Сатаева – <https://orcid.org/0000-0001-6451-7285>;  
В. Ю. Малыгина – <http://orcid.org/0000-0002-7681-6773>;  
Т. П. Макалиш – <https://orcid.org/0000-0003-1884-2620>;  
М. А. Кривенцов – <https://orcid.org/0000-0001-5193-4311>;  
А. К. Гуртовая – <https://orcid.org/0000-0001-8633-1166>.

Статья поступила: 02.07.2024

Статья принята в печать: 07.11.2024

Статья опубликована: 08.11.2024

### Резюме

**Введение.** Развитие гриппозной инфекции нередко сопровождается гепатитом, механизм патогенеза которого до конца не изучен. Согласно литературным данным, дефицит витамина D, участвующего в регуляции иммунного ответа, является одним из факторов риска возникновения ОРВИ. Известно, что некоторые растительные соединения способны взаимодействовать с рецептором витамина D (VDR). Подобными активаторами могут быть сапонины, которые нашли применение в клинической практике благодаря широкому спектру биологической и фармакологической активности, противовирусные механизмы которой являются малоизученными.

**Цель.** Исследовать влияние перорального введения сапони́на таурозид Sx1, полученного из крымского плюща, на продолжительность жизни и активацию рецепторов к витамину D в печени мышей при гриппозной инфекции различной степени тяжести.

**Материалы и методы.** В эксперименте были использованы 11 подгрупп, сформированных из самцов мышей BALB/c с гриппозной инфекцией различной степени тяжести в зависимости от введения им инфицирующей дозы 5 ЛД<sub>50</sub> или 10 ЛД<sub>50</sub> вируса, включая контроль. В качестве корректора применяли сапонин таурозид Sx1. Иммуногистохимическое исследование проводили в автоматическом режиме в иммуногистостейнере BOND-MAX (Leica, Германия). Использовали первичные кроличьи поликлональные антитела к рецептору витамина D.

**Результаты и обсуждение.** На фоне введения таурозид Sx1 в дозе 200 мкг/мышь/сутки на 4,6 дня увеличивается средняя продолжительность жизни животных, получавших сапонин. Снижение инфицирующей дозы вируса гриппа (ВГ) с 10 ЛД<sub>50</sub> до 5 ЛД<sub>50</sub> также изменило срок начала гибели животных на 2 дня в обеих группах. При различной инфицирующей дозе вируса на 10-й день эксперимента в подгруппах без коррекции изменяется экспрессия рецепторов к витамину D. В подгруппе 2V количество суммарных положительных клеток было ниже, чем в контрольной группе. При этом в подгруппе 2V<sub>ir</sub> экспрессия VDR была значительно выше группы контроля.

**Заключение.** Исследуемый сапонин таурозид Sx1 в дозе 200 мкг/мышь/сутки оказывает противовирусный эффект при экспериментальном инфицировании мышей вирусом гриппа А/Н1N1, который проявляется увеличением средней продолжительности жизни животных (на 4,6 дня) и уменьшением процента летальности при тяжелой гриппозной инфекции в сравнении с контрольной группой. Введение сапони́на на 4-й день эксперимента во всех подгруппах снижает общее количество иммунных клеток, интенсивно экспрессирующих VDR.

**Ключевые слова:** тритерпеновый сапонин, вирус гриппа типа А (H1N1), рецептор к витамину D

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

© Сатаева Т. П., Малыгина В. Ю., Макалиш Т. П., Кривенцов М. А., Гуртовая А. К., 2024

© Sataieva T. P., Maligina V. Yu., Makalish T. P., Kriventsov M. A., Gurtovaya A. K., 2024

**Вклад авторов.** Т. П. Сатаева – научное руководство работой, разработка дизайна рукописи и ее написание, анализ и интерпретация статистических данных. В. Ю. Малыгина – сбор данных, выполнение практической части исследования, написание рукописи. Т. П. Макалиш – выполнение практической части исследования. М. А. Кривенцов и А. К. Гуртовая – анализ и интерпретация статистических данных. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

**Финансирование.** Источник финансирования. Исследование поддержано грантом РФФ 23-15-20015, соглашение от 20.04.2023.

**Для цитирования:** Сатаева Т. П., Малыгина В. Ю., Макалиш Т. П., Кривенцов М. А., Гуртовая А. К. Влияние сапонина таурозида Sx1 на продолжительность жизни и экспрессию рецепторов к витамину D в ткани печени мышей на фоне гриппозной инфекции. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(4):231–237. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-4-1857>

## Influence of saponin tauroside Sx1 on lifespan and expression of vitamin D receptors in the liver tissue of mice with influenza infection

Tatiana P. Sataieva✉, Veronika Yu. Maligina, Tatiana P. Makalish, Maxim A. Kriventsov, Anna K. Gurtovaya

V. I. Vernadsky Crimean Federal University. 5–7, bulvar Lenina, Simferopol, Republic of Crimea, 295000, Russia

✉ **Corresponding author:** Tatiana P. Sataieva. **E-mail:** tanzcool@mail.ru

**ORCID:** Tatiana P. Sataieva – <https://orcid.org/0000-0001-6451-7285>;  
Veronika Yu. Maligina – <http://orcid.org/0000-0002-7681-6773>;  
Tatiana P. Makalish – <https://orcid.org/0000-0003-1884-2620>;  
Maxim A. Kriventsov – <https://orcid.org/0000-0001-5193-4311>;  
Anna K. Gurtovaya – <https://orcid.org/0000-0001-8633-1166>.

**Received:** 02.07.2024

**Accepted:** 07.11.2024

**Published:** 08.11.2024

### Abstract

**Introduction.** Respiratory infections, including influenza, are often accompanied by hepatitis in humans which pathogenesis is not fully understood. According to the available data D deficiency is presumably a risk factor in the occurrence of acute respiratory viral infections due to its modulation of immune response. Recent studies indicate that several plant compounds can interact with vitamin D receptors (VDRs) and modulate the activity of VDRs. The biologically active components saponins have found widespread use in clinical practice due to their wide range of biological and pharmacological effects which mechanisms are still largely unclear.

**Aim.** To study the effect of oral administration of saponin tauroside Sx1, obtained from Crimean ivy, on life expectancy and activation of vitamin D receptors in the liver of mice during experimental viral infection of varying severity.

**Materials and methods.** The 11 subgroups were formed from male BALB/c mice, were used in the experiment depending on the infectious dose of influenza virus, 5 LD<sub>50</sub> virus or 10 LD<sub>50</sub> virus, respectively, including control. Saponin tauroside Sx1 was used as a corrector. Immunohistochemical studies were carried out automatically in a BOND-MAX immunohistainer (Leica, Germany). Primary rabbit polyclonal antibodies to the vitamin D receptor were used.

**Results and discussion.** Due to the administration of tauroside Sx1 at a dose of 200 µg/mouse/day increases the average life expectancy of animals receiving saponin by 4.6 days. Reducing the infectious dose of IV from 10 LD<sub>50</sub> to 5 LD<sub>50</sub> also changed the onset of death of animals by 2 days in both groups. With different infectious doses of the virus, on the 10th day of the experiment in the subgroups, the expression of vitamin D receptors changes without correction. In subgroup 2V, the number of total positive cells was lower than the control group. Moreover, in the 2Vir subgroup, VDR expression was significantly higher than the control group.

**Conclusion.** The saponin tauroside Sx1 at a dose of 200 µg/mouse/day has a fairly pronounced antiviral effect during experimental infection of mice with the influenza A/H1N1 virus, which is manifested by an increase in the average life expectancy of animals (for 4.6 days) and a decrease in the mortality rate during severe influenza infection, compared with the control group, where 100 % mortality was observed by the 14th day of the experiment. The introduction of saponin on the 4th day of the experiment in all subgroups reduces the total number of immune cells that intensively express VDR.

**Keywords:** triterpene saponin, Influenza virus type A (H1N1), vitamin D receptors

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Contribution of the authors.** Tatiana P. Sataieva – scientific supervision of the work, development of the design of the manuscript and its writing, analysis and interpretation of statistical data. Veronika Yu. Maligina – collecting data, performing the practical part of the study, writing the manuscript. Maxim A. Kriventsov and Anna K. Gurtovaya – analysis and interpretation of statistical data. All authors participated in the discussion of the results.

**Funding.** The study was supported by the Russian Science Foundation grant 23-15-20015, agreement dated 04/20/2023.

**For citation:** Sataieva T. P., Maligina V. Yu., Makalish T. P., Kriventsov M. A., Gurtovaya A. K. Influence of saponin tauroside Sx1 on lifespan and expression of vitamin D receptors in the liver tissue of mice with influenza infection. *Drug development & registration*. 2024;13(4):231–237. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-4-1857>

## ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации более 30 млн человек ежегодно болеют гриппом и ОРВИ, что составляет свыше 90 % в структуре инфекционной заболеваемости<sup>1</sup>. Выявлено, что при пневмонии, вызванной гриппом H1N1/09, возможно развитие полиорганной недостаточности, в том числе и поражение печени [1]. Благодаря способности синтезировать фактор воспаления реактивный белок С печень играет большую роль при вирусных поражениях. При гриппозной инфекции нередко развивается клеточно-опосредованный гепатит, который обычно протекает в легкой форме и не диагностируется. Механизм такого рода поражения печени до конца не изучен [2].

В последние годы активно изучается влияние витамина D на иммунитет и воспаление. Дефицит витамина D, предположительно, является фактором риска возникновения ОРВИ и может определять силу их тяжести [3–6]. Рецептор витамина D (VDR) является ДНК-связывающим транскрипционным фактором, который экспрессируется на моноцитах периферической крови и активированных Т-лимфоцитах. VDR, как ядерный рецептор, действует как лиганд-стимулируемый фактор транскрипции и активирует метаболит 1,25(OH)2D3 на транскрипционном уровне [7–10].

Активация VDR регулирует иммунный ответ путем ингибирования пролиферации Т-хелперов 1-го типа (Th1) и продукции провоспалительных цитокинов, а также индуцирования пролиферации клеток Th2 [11]. Это объясняет широкую распространенность экспрессии рецепторов витамина D (VDR) среди клеток врожденной и приобретенной иммунной системы [4]. Недавние исследования показывают, что сапонины способны взаимодействовать с VDR и модулировать их активность [12, 13]. Сапонины, являясь биологически активными соединениями, проявляют ряд фармакологических эффектов, таких как противовоспалительные, иммунопотенцирующие [14], антиоксидантные, антипролиферативные, антимикробные и противовирусные [15], механизмы реализации которых малоизучены [16].

<sup>1</sup> Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 17 (утв. Министерством здравоохранения РФ 14 декабря 2022 г.). Доступно по: [https://nmrc.ru/wpcontent/uploads/2022/12/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V17.pdf](https://nmrc.ru/wpcontent/uploads/2022/12/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf). Ссылка активна на 21.04.2023.

**Цель.** Исследовать влияние перорального введения сапонины таурозида Sx1, выделенного из крымского плюща, на продолжительность жизни и активацию рецепторов к витамину D в печени мышей при экспериментальной гриппозной инфекции различной степени тяжести.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте использовали самцов мышей линии BALB/c весом 16–18 г и возрастом 4–6 недель. Заражение мышей интраназально осуществляли под легким эфирным наркозом, путем введения по 50 мкл аллантоисной жидкости с вирусом гриппа A/WSN/1/33(H1N1). Сапонин животные получали перорально с концентрацией 5 мг/мл (доза 200 мкг/мышь/день) [14, 17]. Животных разделили на следующие группы и подгруппы:

1. Контрольная группа К, получавшая перорально 50 мкл физраствора 3 дня. Вывод из эксперимента (ВиЭ) на 10-й день ( $n = 6$ ).
2. Животные, получавшие перорально сапонин 3 дня: подгруппы KS, ВиЭ на 4-й день ( $n = 11$ ), и 2KS, получавшие сапонин, ВиЭ на 10-й день ( $n = 11$ ).
3. Зараженные животные: подгруппы V и Vir, ВиЭ на 4-й день ( $n = 22$ ), и подгруппы 2V и 2Vir, ВиЭ на 10-й день ( $n = 22$ ).
4. Зараженные животные, получавшие перорально сапонин: подгруппы SV и SVir, ВиЭ на 4-й день ( $n = 22$ ), и подгруппы 2SV и 2SVir, получавшие сапонин, ВиЭ на 10-й день эксперимента ( $n = 22$ ).

В эксперименте в качестве корректора применяли тритерпеновый гликозид с формулой 3-O-а-L-рамнопиранозил-(1 → 2)-а-L-арабинопиранозид хедерагенина, сокращенно – сапонин таурозид Sx1, выделенный в Таврическом национальном университете им. В. И. Вернадского из крымского плюща *Hedera taurica* (Hibberd) Carrière профессором В. И. Гришковцом [18].

Гистологическую оценку тканей печени выведенных из эксперимента животных проводили согласно общепринятым гистологическим методикам [19]. Иммуногистохимическое исследование проводили в автоматическом режиме в иммуногистостейнере BOND-MAX (Leica, Германия). Использовали первичные кроличьи поликлональные антитела к рецептору витамина D (Affinity, cat. № DF6917, разведение 1 : 100). Визуализацию проводили с системой детекции BOND

Polymer Detection System (Leica, Великобритания). Микроскопический анализ выполняли с помощью системы видеомикроскопии (микроскоп DM2000, камера DFC295, Leica, Германия). Количество позитивных клеток подсчитывали в 10 полях зрения при увеличении  $\times 400$ .

Исследование одобрено протоколом заседания комитета по этике № 10 от 23.11.2021 ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Работу с животными осуществляли в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (приказ Минвуза № 724 от 13.11.1984).

Полученные в ходе исследования данные обрабатывали с помощью пакета статистических программ STATISTICA 10.0, используя критерий Шапиро–Уилка для проверки нормальности распределения, дисперсионный анализ, метод Шеффе и критерий Даннета. Уровень значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из таблицы 1, введение таурозида Sx1 увеличивает среднюю продолжительность жизни (СПЖ) зараженных животных при 100 % гибели в контрольной группе к 14-му дню эксперимента,  $p < 0,05$ .

**Таблица 1. Влияние перорального введения сапонина таурозида Sx1 на продолжительность экспериментальной гриппозной инфекции в зависимости от инфицирующей дозы вируса**

**Table 1. Effect of oral administration of saponin tauroside Sx1 on the duration of experimental influenza infection depending on the infectious dose of the virus**

Группа, доза ВГ (ЛД <sub>50</sub> ) Group, dose of VG (LD <sub>50</sub> )	Смертность, % Mortality, %		СПЖ (дни) Average life expectancy (days)	Начало гибели животных (день) Beginning of animal death (day)
	Дни наблюдения Observation days			
	7	14		
V, 5 ЛД <sub>50</sub> V, 5 LD <sub>50</sub>	0	73	9,9 ± 1,3	6
SV, 5 ЛД <sub>50</sub> SV, 5 LD <sub>50</sub>	0	45	14,5 ± 2,3*	7
Vir, 10 ЛД <sub>50</sub> Vir, 10 LD <sub>50</sub>	10	100	6,5 ± 0,7	4
SVir, 10 ЛД <sub>50</sub> SVir, 10 LD <sub>50</sub>	10	70	11,1 ± 2,2*	5

**Примечание.** \* Различие средних между группами V и SV, а также Vir и SVir,  $p < 0,05$ .

**Note.** \* Difference of means between groups V and SV, as well as Vir and SVir,  $p < 0.05$ .

Из результатов иммуногистохимического исследования, приведенных в таблице 2, следует, что при разных инфицирующих дозах вируса в группах без коррекции наблюдаются различия в экспрессии VDR в зависимости от длительности инфекционного процесса. Так, при инфицирующей дозе ВГ 5 ЛД<sub>50</sub> в течение 6 дней экспрессия VDR уменьшалась, а при инфицирующей дозе ВГ 10 ЛД<sub>50</sub> – возрастала. Высокий уровень экспрессии VDR в подгруппах без коррекции может, с одной стороны, способствовать восстановлению утраченных клеточных структур, но при этом стимулировать митотическую активность клеток, что необходимо для поддержания репликации вируса гриппа А [20, 21]. При этом в подгруппе 2Vir (инфицирующая доза ВГ 10 ЛД<sub>50</sub>) экспрессия VDR была значительно интенсивнее, чем в группе контроля. Морфологическая картина в этой подгруппе выявила преобладание числа клеток Купфера и других непаренхиматозных клеток с очень интенсивной экспрессией VDR (+++/++++), что, вероятно, связано с увеличением их численности и активности на фоне нарастающих инфильтративных изменений в паренхиме печени инфицированных мышей.

Введение сапонина контрольной подгруппе животных без инфицирования ВГ (подгруппа KS) к 4-му дню эксперимента способствовало снижению общего количества клеток, экспрессирующих VDR, через 6 дней после введения сапонина (2KS) значимые различия суммарной экспрессии с контрольной подгруппой (K) исчезали.

Аналогичная тенденция при введении сапонина была выявлена и на 4-й день эксперимента вне зависимости от инфицирующей дозы (SV и SVir), где сумма процентов интенсивно окрашенных клеток составляла 24,6 и 20,5 % соответственно и была ниже, чем в группах V и Vir. После введения корректора на 10-й день эксперимента по-прежнему наблюдалось незначимое по сравнению с контролем увеличение экспрессии VDR в подгруппах 2SV и 2SVir, причем в подгруппе 2SVir наблюдался более высокий процент клеток с очень интенсивной экспрессией VDR, чем в подгруппе 2SV ( $p < 0,01$ ).

Выявленную тенденцию умеренного усиления экспрессии VDR можно трактовать с учетом того, что сапонин при вирусных инфекциях в большей степени обеспечивает активацию пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов, чем макрофагов и клеток Купфера, в которых может размножаться вирус гриппа, а также способствует повышению функциональной активности NK-клеток, направленных на непосредственную элиминацию пораженных вирусами клеток.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследуемый сапонин таурозид Sx1 оказывает довольно выраженный противовирусный эффект при экспериментальном инфицировании мышей вирусом гриппа А/Н1N1, который проявляется стати-

Таблица 2. Количество иммунопозитивно окрашенных к VDR клеток печени

Table 2. Number of liver cells immunopositively stained for VDR

Подгруппа Subgroup	Количество положительно окрашенных клеток, % от всех положительно окрашенных Number of positively stained cells, % of all positively stained cells				Сумма положительно окрашенных клеток Sum of positively stained cells
	Интенсивность окрашивания ядра Color intensity of cell nucleus				
	++++	+++	++	+	
K	56,8 ± 5,9	112,2 ± 5,2	91,2 ± 7,9	103,2 ± 3,8	363,4 ± 14,4
	15,6 %	30,9 %	25,1 %	28,4 %	100 %
KS	22,0 ± 6,2	68,0 ± 11,5	73,8 ± 4,1	128,8 ± 7,8	292,6 ± 17,0*
	7,5 %	23,4 %	25,2 %	44,0 %	100 %
2 KS	60,4 ± 3,2	108,6 ± 9,5	82,4 ± 6,2	87,6 ± 3,1	339,0 ± 9,8
	17,8 %	32,0 %	24,3 %	25,8 %	100 %
V	58,4 ± 5,2	127,2 ± 4,4	98,8 ± 5,5	89,6 ± 4,4	374,0 ± 10,2****
	15,6 %	34,0 %	26,4 %	23,9 %	100 %
2V	30,6 ± 4,7	78,6 ± 2,6	71,0 ± 5,3	91,6 ± 7,5	271,8 ± 9,1**/**/****
	11,3 %	28,9 %	26,1 %	33,7 %	100 %
SV	8,8 ± 1,7	63,4 ± 5,4	78,4 ± 5,4	142,4 ± 7,0	293,0 ± 7,2*
	3,0 %	21,6 %	26,8 %	48,6 %	100 %
2SV	24,4 ± 4,3	131,2 ± 15,1	76,6 ± 3,9	69,6 ± 3,8	301,8 ± 15,3***
	8,0 %	43,5 %	25,4 %	23,1 %	100 %
Vir	12,0 ± 1,3	125,6 ± 3,1	112,8 ± 4,8	120,4 ± 6,1	370,8 ± 3,9****
	3,2 %	33,9 %	30,4 %	32,5 %	100 %
2Vir	69,2 ± 4,9	171,0 ± 4,7	130,0 ± 3,7	120,0 ± 7,2	490,2 ± 5,9**/**/****
	14,1 %	34,9 %	26,5 %	24,5 %	100 %
SVir	8,4 ± 2,9	55,8 ± 8,4	117,4 ± 9,5	131,4 ± 7,7	313,0 ± 4,1
	2,7 %	17,8 %	37,5 %	41,9 %	100 %
2SVir	82,8 ± 5,1	119,2 ± 5,6	111,0 ± 10,1	112,0 ± 6,4	425,0 ± 11,8***
	19,5 %	28,1 %	26,1 %	26,3 %	100,0 %

**Примечание.** \* Различие средних с контрольной группой,  $p < 0,01$ .

\*\* Различие средних между группами 2V и 2Vir,  $p < 0,01$ .

\*\*\* Различие средних между группами 2SV и 2SVir,  $p < 0,01$ .

\*\*\*\* Различие средних между группами V и 2V, а также Vir и 2Vir,  $p < 0,01$ .

**Note.** \* Difference of means with the control group,  $p < 0.01$ .

\*\* Difference of means between groups 2V and 2Vir,  $p < 0.01$ .

\*\*\* Difference of means between groups 2SV and 2SVir,  $p < 0.01$ .

\*\*\*\* Difference of means between groups V and 2V, as well as Vir and 2Vir,  $p < 0.01$ .

стически значимым увеличением средней продолжительности жизни животных на 4,6 дня ( $p < 0,05$ ) и уменьшением процента летальности при тяжелой гриппозной инфекции в сравнении с контрольной группой без коррекции, где наблюдалась 100%-я гибель к 14 дню эксперимента. Введение сапонина на 4-й день эксперимента во всех подгруппах снижает общее количество иммунных клеток, интенсивно экспрессирующих VDR. Положительные эффекты сапонина могут быть опосредованы механизмами повышения естественной резистентности, вероятным снижением синтеза провоспалительных цитокинов и замедлением миграции клеток макрофагального звена, что приводит к уменьшению масштабов повреждения печени при гриппозной инфекции и требует более детального изучения.

## ЛИТЕРАТУРА

- Семененкова А. Н., Штонда М. В., Пристром М. С., Семененков И. И. Поражение печени при коронавирусной инфекции. *Важнейшие достижения отечественной и зарубежной медицинской науки*. 2022;7:12–16.
- Rammaert B., Desjardins A., Lortholary O. New insights into hepatosplenic candidosis, a manifestation of chronic disseminated candidosis. *Mycoses*. 2012;55(3):e74–e84. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2012.02182.x.
- Fairchok M., Schofield C., Chen W.-J., Pugh M., Bigg H., Arnold J. C., Millar E. V. Inverse Correlation between 25-OH Vitamin D Levels and Severity of Viral Respiratory Illness in Infants. *Journal of Infectious Diseases and Epidemiology*. 2017;3(2):030. DOI: 10.23937/2474-3658/1510030.
- Guo C., Rosoha E., Lowry M. B., Borregaard N., Gombart A. F. Curcumin induces human cathelicidin antimicrobial peptide gene expression through a vitamin D receptor-inde-

- pendent pathway. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2013;24(5):754–759. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2012.04.002.
- Di Rosa M., Malaguarnera M., Nicoletti F., Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *Immunology*. 2011;34(2):123–139. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2011.03482.x.
  - Gruber-Bzura B.M. Vitamin D and Influenza—Prevention or Therapy? *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(8):2419. DOI: 10.3390/ijms19082419.
  - Garand M., Toufiq M., Singh P., Huang S. S. Y., Tomei S., Mathew R., Mattei V., Al Wakeel M., Sharif E., Al Khodor S. Immunomodulatory Effects of Vitamin D Supplementation in a Deficient Population. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9):5041. DOI: 10.3390/ijms22095041.
  - Athanassiou L., Mavragani C. P., Koutsilieris M. The Immunomodulatory Properties of Vitamin D. *Mediterranean Journal of Rheumatology*. 2022;33(1):7–13. DOI: 10.31138/mjr.33.1.7.
  - Громова О. А., Торшин И. Ю., Спиричев В. Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. *Медицинский Совет*. 2016;1(1):12–21. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-1-12-21.
  - Chen X., Wan Z., Geng T., Zhu K., Li R., Lu Q., Lin X., Liu S., Chen L., Guo Y., Shan Z., Liu L., Pan A., Manson J. E., Liu G. Vitamin D Status, Vitamin D Receptor Polymorphisms, and Risk of Microvascular Complications Among Individuals With Type 2 Diabetes: A Prospective Study. *Diabetes Care*. 2023;46(2):270–277. DOI: 10.2337/dc22-0513.
  - Zhou Q., Qin S., Zhang J., Zhong L., Pen Z., Xing T. 1,25(OH)2D3 induces regulatory T cell differentiation by influencing the VDR/PLC- $\gamma$ 1/TGF- $\beta$ 1/pathway. *Molecular Immunology*. 2017;91:156–164. DOI: 10.1016/j.molimm.2017.09.006.
  - Yao M., Oduro P. K., Akintibu A. M., Yan H. Modulation of the vitamin D receptor by traditional Chinese medicines and bioactive compounds: potential therapeutic applications in VDR-dependent diseases. *Frontiers in Pharmacology*. 2024;15:1298181. DOI: 10.3389/fphar.2024.1298181.
  - Ma Y., Zhao Y., Luo M., Jiang Q., Liu S., Jia Q., Bai Z., Wu F., Xie J. Advancements and challenges in pharmacokinetic and pharmacodynamic research on the traditional Chinese medicine saponins: a comprehensive review. *Frontiers in Pharmacology*. 2024;15:1393409. DOI: 10.3389/fphar.2024.1393409.
  - Малыгина В. Ю., Андроновская И. Б., Криворутченко Ю. Л., Гришковец В. И. Сравнение влияния перорального введения сапонина таурозиды Sx1 на выработку антител при иммунизации различными противогриппозными вакцинами. *Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия*. 2018;4(70):125–133.
  - Сатаева Т. П., Малыгина В. Ю., Кривенцов М. А., Комиссарова В. В., Крутиков П. Е. Влияние тритерпенового гликозида на выживаемость и изменение цитокинового профиля в селезенке мышей линии BALB/c в условиях летальной гриппозной инфекции A/WSN/1/33(H1N1). *Казанский медицинский журнал*. 2024;105(2):251–259. DOI: 10.17816/KMJ623237.
  - Zhang T., Zhong S., Li T., Zhang J. Saponins as modulators of nuclear receptors. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2020;60(1):94–107. DOI: 10.1080/10408398.2018.1514580.
  - Малыгина В. Ю., Андроновская И. Б., Криворутченко Ю. Л., Гришковец В. И. Зависимость протективного действия таурозиды Sx1 от доз, способа и схем введения сапонина при экспериментальном гриппе у мышей. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2012;2(1–2):98–102.
  - Гришковец В. И., Чирва В. Я., Качала В. В., Шашков А. С. Тритерпеновые гликозиды аралиевых: структуры выделенных тритерпеновых гликозидов. *Труды Никитского ботанического сада*. 2007;128:90–102.
  - Волкова О. В. Елецкий Ю. К. Основы гистологии с гистологической техникой. М.: Медицина; 1982.
  - Charoenngam N., Holick M. F. Immunologic effects of vitamin D on human health and Disease. *Nutrients*. 2020;12(7):2097. DOI: 10.3390/nu12072097.
  - Bishop E. L., Ismailova A., Dimeloe S., Hewison M., White J. H. Vitamin D and immune regulation: Antibacterial, antiviral, anti-inflammatory. *JBMR Plus*. 2021;5(1):e10405. DOI: 10.1002/jbm4.10405.

## REFERENCES

- Semenenkova A. N., Shtonda M. V., Pristrom M. S., Semenenkov I. I. Liver damage in coronavirus infection. *Vazhnyehie dostizheniya otechestvennoy i zarubezhnoy meditsinskoj nauki*. 2022;7:12–16. (In Russ.)
- Rammaert B., Desjardins A., Lortholary O. New insights into hepatosplenic candidosis, a manifestation of chronic disseminated candidosis. *Mycoses*. 2012;55(3):e74–e84. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2012.02182.x.
- Fairchok M., Schofield C., Chen W.-J., Pugh M., Bigg H., Arnold J. C., Millar E. V. Inverse Correlation between 25-OH Vitamin D Levels and Severity of Viral Respiratory Illness in Infants. *Journal of Infectious Diseases and Epidemiology*. 2017;3(2):030. DOI: 10.23937/2474-3658/1510030.
- Guo C., Rosoha E., Lowry M. B., Borregaard N., Gombart A. F. Curcumin induces human cathelicidin antimicrobial peptide gene expression through a vitamin D receptor-independent pathway. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2013;24(5):754–759. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2012.04.002.
- Di Rosa M., Malaguarnera M., Nicoletti F., Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *Immunology*. 2011;34(2):123–139. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2011.03482.x.
- Gruber-Bzura B.M. Vitamin D and Influenza—Prevention or Therapy? *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(8):2419. DOI: 10.3390/ijms19082419.
- Garand M., Toufiq M., Singh P., Huang S. S. Y., Tomei S., Mathew R., Mattei V., Al Wakeel M., Sharif E., Al Khodor S. Immunomodulatory Effects of Vitamin D Supplementation in a Deficient Population. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9):5041. DOI: 10.3390/ijms22095041.
- Athanassiou L., Mavragani C. P., Koutsilieris M. The Immunomodulatory Properties of Vitamin D. *Mediterranean Journal of Rheumatology*. 2022;33(1):7–13. DOI: 10.31138/mjr.33.1.7.
- Gromova O. A., Torshin I. Yu., Spirichev V. B. The genome-wide analysis of the vitamin D receptor binding sites evidences a wide range of potential therapeutic applications of vitamin D. *Medical Council*. 2016;1(1):12–21. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2016-1-12-21.
- Chen X., Wan Z., Geng T., Zhu K., Li R., Lu Q., Lin X., Liu S., Chen L., Guo Y., Shan Z., Liu L., Pan A., Manson J. E., Liu G. Vitamin D Status, Vitamin D Receptor Polymorphisms, and

- Risk of Microvascular Complications Among Individuals With Type 2 Diabetes: A Prospective Study. *Diabetes Care*. 2023;46(2):270–277. DOI: 10.2337/dc22-0513.
11. Zhou Q., Qin S., Zhang J., Zhong L., Pen Z., Xing T. 1,25(OH)2D3 induces regulatory T cell differentiation by influencing the VDR/PLC- $\gamma$ 1/TGF- $\beta$ 1/pathway. *Molecular Immunology*. 2017;91:156–164. DOI: 10.1016/j.molimm.2017.09.006.
  12. Yao M., Oduro P. K., Akintibu A. M., Yan H. Modulation of the vitamin D receptor by traditional Chinese medicines and bioactive compounds: potential therapeutic applications in VDR-dependent diseases. *Frontiers in Pharmacology*. 2024;15:1298181. DOI: 10.3389/fphar.2024.1298181.
  13. Ma Y., Zhao Y., Luo M., Jiang Q., Liu S., Jia Q., Bai Z., Wu F., Xie J. Advancements and challenges in pharmacokinetic and pharmacodynamic research on the traditional Chinese medicine saponins: a comprehensive review. *Frontiers in Pharmacology*. 2024;15:1393409. DOI: 10.3389/fphar.2024.1393409.
  14. Malygina V. Yu., Andronovskaya I. B., Krivorutchenko Yu. L., Grishkovets V. I. A comparison of the effects of saponin tauroside Sx1 oral administration on antibody production during immunization with different anti-influenza vaccines. *Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V. I. Vernadskogo. Biologiya. Khimiya*. 2018;4(70):125–133. (In Russ.)
  15. Sataieva T. P., Malygina V. Yu., Kriventsov M. A., Komissarova V. V., Krutikov P. E. The effect of triterpene glycoside on survival and changes in the cytokine profile in the spleen of BALB/c mice under conditions of lethal influenza infection A/WSN/1/33(H1N1). *Kazan medical journal*. 2024;105(2):251–259. (In Russ.) DOI: 10.17816/KMJ623237.
  16. Zhang T., Zhong S., Li T., Zhang J. Saponins as modulators of nuclear receptors. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2020;60(1):94–107. DOI: 10.1080/10408398.2018.1514580.
  17. Malygina V. Yu., Andronovskaya I. B., Krivorutchenko Yu. L., Grishkovets V. I. Dependence of the protective effect of tauroside Sx1 on the doses, route and schedule of saponin administration during experimental influenza in mice. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny*. 2012;2(1–2):98–102. (In Russ.)
  18. Grishkovets V. I., Chirva V. Ya., Kachala V. V., Shashkov A. S. Araliaceae triterpene glycosides: structures of isolated triterpene glycosides. *Trudy Nikitskogo botanicheskogo sada*. 2007;128:90–102. (In Russ.)
  19. Volkova O. V., Eletskiy Yu. K. Fundamentals of histology with histological techniques. Moscow: Meditsina; 1982. (In Russ.)
  20. Charoenngam N., Holick M. F. Immunologic effects of vitamin D on human health and Disease. *Nutrients*. 2020;12(7):2097. DOI: 10.3390/nu12072097.
  21. Bishop E. L., Ismailova A., Dimeloe S., Hewison M., White J. H. Vitamin D and immune regulation: Antibacterial, antiviral, anti-inflammatory. *JBMR Plus*. 2021;5(1):e10405. DOI: 10.1002/jbm4.10405.