

Характеристика модели асцитной карциномы Эрлиха и перспективы ее применения в экспериментальной фармакологии ветеринарных препаратов

Г.А. Востроилова, Н.А. Хохлова*, Д.И. Шабанов, Е.В. Михайлов, А.А. Корчагина, Б.В. Шабунин, А.В. Некрасов

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», г. Воронеж, Россия

* E-mail: nina_xoxlova@mail.ru

Резюме. В статье приведен обзор наиболее значимых трудов отечественных и зарубежных авторов, посвященных биологической модели асцитной карциномы Эрлиха. Анализ доступных источников литературы показал, что, несмотря на длительную историю существования данной модели и использование в биомедицинских исследованиях, в ветеринарии она пока не получила широкого распространения. Следует отметить, что модель асцитной карциномы Эрлиха обладает рядом особенностей, позволяющих использовать ее для нужд ветеринарной медицины, в частности экспериментальной фармакологии на этапе разработки и доклинических испытаний препарата. Высокая устойчивость малигнизированных клеток и приживаемость опухоли у экспериментальных животных, а также простота ее культивирования и относительно быстрый опухолевый рост делают данную модель удобным биологическим объектом для исследований. Воздействие опухолевых клеток на организм животного-опухоленосителя приводит к изменению ряда биохимических показателей различных тканей и органов и общему токсическому действию. При этом наблюдается разбалансировка свободно-радикальной и антиоксидантной систем, организм подвергается оксидативному стрессу. Иммунная система под действием асцитной карциномы Эрлиха также претерпевает ряд изменений. Так, в ответ на развитие опухолеиндуцированных патологических процессов наблюдаются рекрутирование иммунокомпетентных клеток и противоопухолевая иммунная реакция, которая вместе с тем подавляется по мере роста клеток карциномы под действием продуцируемых опухолью иммуносупрессирующих физиологически активных соединений, ускользания клеток опухоли от иммунологического надзора и ремоделирования иммунных клеток в опухолевом микроокружении. Данные процессы приводят к угнетению иммунной системы и в итоге к гибели животных. Эти особенности позволяют использовать модель перевиваемой асцитной карциномы Эрлиха для испытания новых препаратов ветеринарного назначения, обладающих потенциальными антибластомными, иммуномодулирующими, антиоксидантными свойствами, а также лекарственных составов для восстановления биохимических показателей и окислительно-восстановительного гомеостаза в условиях опухолеиндуцированной иммуносупрессии и хронического воспалительного процесса, а также исследовать механизмы адаптации клеток, в том числе иммунной системы, в условиях действия факторов канцерогенеза.

Ключевые слова: асцитная карцинома Эрлиха, биологическая модель, лабораторные мыши, доклинические исследования, иммунофармакология

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Востроилова Г.А., Хохлова Н.А., Шабанов Д.И., Михайлов Е.В., Корчагина А.А., Шабунин Б.В., Некрасов А.В. Характеристика модели асцитной карциномы Эрлиха и перспективы ее применения в экспериментальной фармакологии ветеринарных препаратов. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2023; 3. 108–117. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-03-10>.

Characteristics of the Ehrlich ascites carcinoma model and prospects of its application in experimental pharmacology of veterinary drugs

G.A. Vostroilova, N.A. Khokhlova*, D.I. Shabanov, E.V. Mikhaylov, A.A. Korchagina, B.V. Shabunin, A.V. Nekrasov

FSBSI "All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy", Voronezh, Russia

*E-mail: nina_xoxlova@mail.ru

Abstract. The article provides an overview of the most significant works of domestic and foreign authors devoted to the Ehrlich ascites carcinoma biological model. The analysis of the available literary sources showed that despite the long history of the existence of this model and its application in biomedical research, it has not yet become widespread in veterinary medicine. It should be noted that the Ehrlich ascites carcinoma model has a number of peculiarities that allow it to be used for the needs of veterinary medicine, in particular, experimental pharmacology at the stage of drug design and its preclinical testing. The high resistance of malignant cells and tumor survival in experimental animals, as well as the ease of its cultivation and relatively rapid tumor growth, make this model a convenient biological object for research. The effect of tumor cells on the body of the animal with a tumor leads to a change in a number of biochemical indicators of various tissues and organs, and a general toxic effect. In this case, an imbalance of the free-radical and antioxidant systems is observed, the body is exposed to oxidative stress. The immune system under the effect of Ehrlich ascites carcinoma also undergoes a number of changes. Thus, in response to the development of tumor-induced pathological processes, recruitment of immunocompetent cells and an antitumor immune response are observed, which at the same time is suppressed as carcinoma cells grow under the action of immunosuppressive physiologically active compounds produced by the tumor, escape of tumor cells from immunological surveillance and remodeling of immune cells in the tumor microenvironment. These processes lead to suppression of the immune system and as a result to the death of animals. These peculiarities make it possible to use the Ehrlich transplantable ascites carcinoma model for testing new veterinary drugs with potential antitumor, immunomodulatory, antitoxic properties, as well as medicinal formulations for restoring biochemical indicators and redox homeostasis under conditions of tumor-induced immunosuppression and chronic inflammatory process, and also to study the mechanisms of cell adaptation, including the immune system, under the action of carcinogenesis factors.

Keywords: Ehrlich ascites carcinoma, biological model, laboratory mice, preclinical studies, immunopharmacology

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

For citation: Vostroilova G.A., Khokhlova N.A., Shabanov D.I., Mikhaylov E.V., Korchagina A.A., Shabunin B.V., Nekrasov A.V. Characteristics of the Ehrlich ascites carcinoma model and prospects of its application in experimental pharmacology of veterinary drugs. *Laboratory Animals for Science*. 2023; 3. 108–117. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-03-10>.

Введение

Проблема изыскания новых высокоэффективных фармакологических веществ по сей день не теряет своей актуальности [1]. В настоящее время биологическое моделирование различных патологических процессов является важнейшим методом научного познания, что определяет необходимость создания на лабораторных животных таких экспериментальных моделей, которые наиболее адекватно отражали бы патогенез возникновения, особенности течения и исход, возможность воздействия на происходящие процессы, а также механизмы выздоровления [2].

Проведение доклинических исследований лекарственных средств, в том числе предназначенных для ветеринарного применения, включает целый спектр методов экспериментальной фармакологии. Экспериментальные модели широко используются для выявления фармакологических свойств лекарственных веществ различных групп,

что позволяет воссоздать в модельном организме определенное состояние, например, формирование иммуносупрессии для подтверждения эффекта новых иммуномодуляторов; установления потенциальных антибластомных свойств путем инициации опухолевого роста; моделирования искусственного инфекционного процесса при отработке схем назначения антибактериальных препаратов, а также определения безопасности, профилактической и терапевтической эффективности препаратов [3–5].

Одной из самых распространенных экспериментальных моделей опухолевого роста является асцитная карцинома Эрлиха (АКЭ). Исходной опухолью для нее послужил спонтанный рак молочной железы у самок мышей, полученный в 1905 г. двумя исследователями — Р. Ehrlich и Н. Apolant [6]. Они использовали ее в качестве экспериментальной путем подкожной трансплантации клеток карциномы от мыши к мыши. В 1932 г. Loewenthal и Jahn получили жидкую форму данной опухоли

путем введения раковых клеток в перитонеальную полость, в результате чего образовывалась взвесь клеток карциномы в асцитной жидкости. Эти исследователи и предложили назвать данную опухоль «асцитная карцинома Эрлиха» [7].

Методика воспроизведения модели карциномы Эрлиха

Клетки АКЭ поддерживают *in vivo* в форме асцита у белых беспородных лабораторных мышей путем серийного внутрибрюшинного пассажа с интервалом 4–7 сут. Мыши содержатся в стандартных условиях вивария при свободном доступе к корму и воде и находятся под ежедневным наблюдением и контролем опухолевой прогрессии [8].

При моделировании асцитного варианта опухоли используют 7-дневную суспензию клеток аденокарциномы Эрлиха, перевиваемую на белых беспородных лабораторных мышках-самках массой 18–20 г. Для трансплантации опухоли опытным мышам интроперитонеально вводят по 3×10^6 опухолевых клеток на мышь в объеме 0,2 мл с раствором Хенкса (рН 7,4). Для взятия асцитной жидкости животное-опухоленоситель выводят из эксперимента путем передозировки CO_2 в специальной камере и фиксируют в положении на спине на специальном столике. Кожу с шерстным покровом в области вентральной брюшной стенки обрабатывают ватным тампоном, смоченным 70° этиловым спиртом, стерильным шприцем отбирают асцитную жидкость, используя чрезбрюшинный доступ [8].

При индукции солидного варианта опухоли суспензию первичных клеток аденокарциномы Эрлиха ($1,5 \times 10^6$ кл/мышь) в 0,2 мл раствора Хенкса трансплантируют подкожно во внутреннюю часть бедра правой задней лапы экспериментальных животных белых лабораторных мышей [9].

Влияние исследуемых фармакологических веществ на опухолевый процесс можно исследовать как на стадии формирования, так и интенсивного роста опухоли. В первом случае ведут наблюдение за экспериментальными животными, в период которого фиксируют изменение количества животных с опухолью и размера опухоли (средний объем опухоли) в каждой группе животных [10].

В терминальные сутки эксперимента животных подвергают эвтаназии путем передозировки CO_2 , после чего препарируют и отделяют поверхностный пласт опухолевой ткани для оценки массы опухоли. Эффективность противоопухолевой терапии исследуемыми соединениями оценивают по торможению роста опухоли в процентах в каждой группе животных-опухоленосителей [9, 10].

Цитологические особенности форм АКЭ

Таким образом, аденокарцинома Эрлиха может существовать в виде двух штаммов: асцитного и подкожного (солидного).

У асцитной формы аденокарциномы Эрлиха клетки имеют округлую форму и диаметр около 30–40 мкм, хотя и имеет место значительная вариабельность вследствие неоднородности ма-

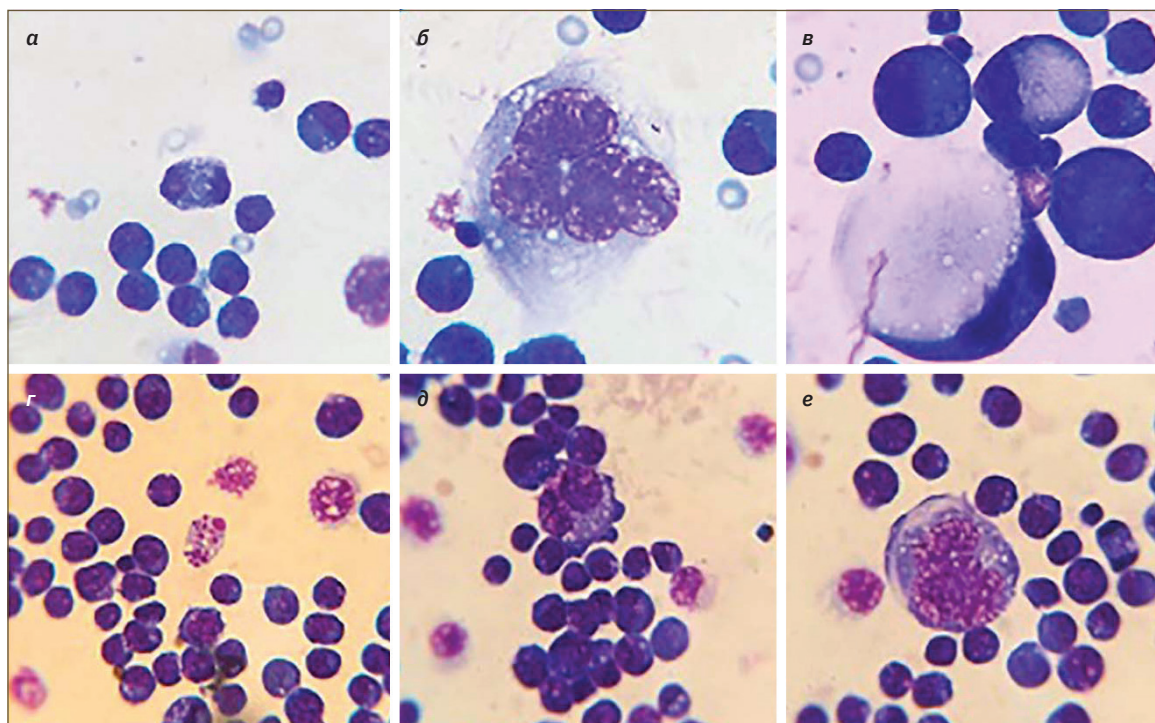


Рис. 1. Цитологическая картина асцитной жидкости мышей с аденокарциномой Эрлиха. Окраска по Паппенгейму, $\times 1000$. Клетки АКЭ на различных стадиях клеточного цикла с признаками интенсивной пролиферации: а – митоз на стадии телофазы; б – многоядерные клетки с вакуолями; в – перстневидные клетки со смещенным к полюсу ядром и светлой цитоплазмой; г–е – инфильтрация пула лимфоцитов, отдельные клетки с признаками апоптоза

териала (плоидности) и разных стадий развития клеток [11].

Ядро занимает значительную часть клетки (рис. 1). Некоторые авторы отмечают его неправильную форму, наличие лопастей и выростов. Цитоплазматическая мембрана клеток АКЭ схожа с таковой у большинства клеток животного происхождения, имеет двойную структуру и пронизана порами диаметром около 30–40 нм [11]. Она не имеет каких-либо специализированных структур, однако образует амебонидные выросты, при помощи которых осуществляется движение клетки в асцитной жидкости и увеличивается ее поверхность. Кроме того, данное образование участвует в активном захвате адсорбированного на наружной мембране вещества и окружающей жидкости (различные виды пиноцитоза) [11]. Основные органеллы асцитной клетки [эндоплазматический ретикулум (ЭПР), аппарат Гольджи, митохондрии] не отличаются по строению от таковых у нормотипичных клеток. Клетки АКЭ насыщены митохондриями удлинённой, чаще неправильной формы. Обычно они расположены неравномерно, так же как и ЭПР, концентрируясь с вогнутой стороны ядра и образуя зону интенсивного обмена [11, 12].

Состав ДНК-липидов, хроматин-липидов и ядерных матрикссвязанных липидов в опухолевых клетках значительно отличается от состава этих липидов в нормальных клетках. Почти во всех клетках АКЭ присутствует метацентрическая хромосома. Также обнаруживаются хромосомы со спорной вторичной перетяжкой. Особенно часто эти хромосомы встречаются в гипердиплоидной линии. Все остальные хромосомы акроцентрические и различаются только размерами [7].

Асцитная жидкость с клетками карциномы Эрлиха обычно имеет серо-белый цвет, иногда розоватый оттенок и в среднем содержит 1×10^6 клеток неоплазмы в 1 мл. Клетки АКЭ не прикрепляются к синтетическим поверхностям и растут в брюшной полости в виде суспензии. На 4-е или 6-е сутки роста АКЭ в брюшной полости мыши накапливается около 5–12 мл асцита [7].

Характеристика фаз развития АКЭ

Латентный период после инокуляции опухолевых клеток составляет около 4–6 дней. Средняя продолжительность жизни мышей при внутрибрюшинном введении 10–16 дней [13].

Рост опухоли происходит неравномерно, что проявляется в фазном изменении количества опухолевых клеток (рис. 2).

Обычно на кривой роста АКЭ различают 4 фазы: латентный период (лаг-фаза) длится 1–5 сут; фаза экспоненциального роста (период логарифмического увеличения числа клеток, лог-фаза) — 7–12 сут; стационарная фаза — плато, переходящая в терминальный период (фаза угнетения) — 13–16 сут, за которым следует гибель организма. Длительность лаг-фазы зависит от величины инокулята. При достаточно значительном коли-

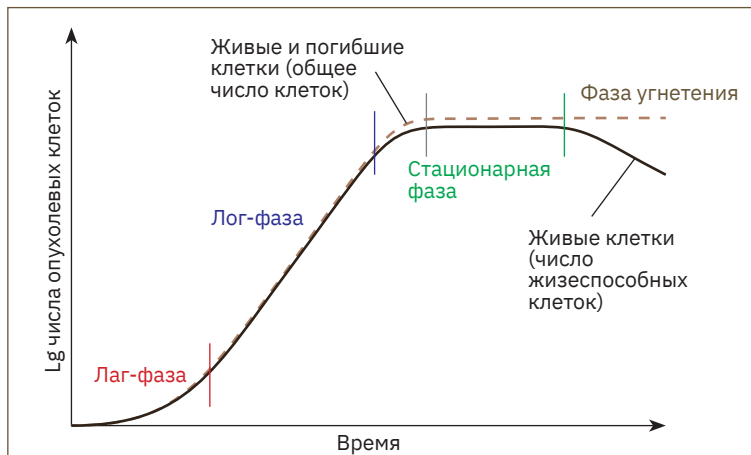


Рис. 2. Типичная кинетическая кривая роста асцитной формы аденокарциномы Эрлиха у мышей

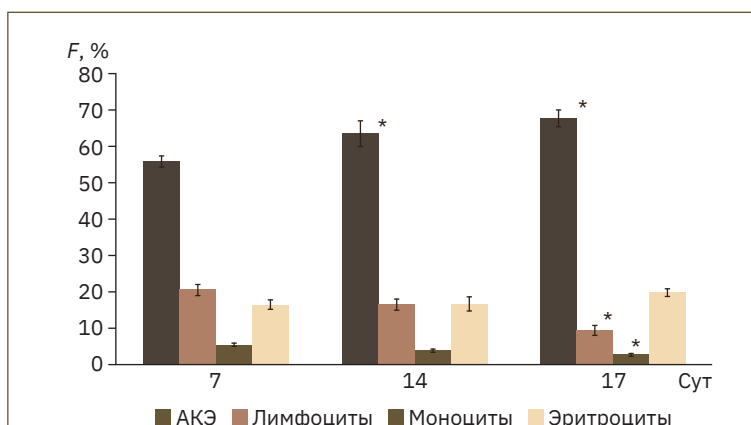


Рис. 3. Популяционно-клеточная характеристика асцитной жидкости мышей с АКЭ на разных фазах развития опухоли. По оси абсцисс — сутки роста опухоли: 7-е — лог-фаза роста, 14-е — фаза плато, 17-е — терминальная фаза опухолевого роста; по оси ординат: F — частота встречаемости клеток, %; * — статистически значимое различие от показателей на 7-е сутки опухолевого роста при $p < 0,05$

честве вводимых клеток (4×10^7 кл/мл) лаг-фаза не наблюдается, при малом количестве вводимых клеток латентный период может быть растянут до 15–20 сут [14, 15].

Во время перехода АКЭ из пролиферирующей фазы к терминальной в клетках опухоли развиваются метаболические и морфологические изменения: снижается число митохондрий, скорость синтеза ДНК и РНК; происходит потеря внутриклеточных пуриновых и пиримидиновых оснований, нуклеотидов и нуклеозидов; снижается концентрация и скорость образования АТФ, биосинтеза белка; увеличивается концентрация тимидина, снижается активность тимидинкиназы, концентрация глутатиона; повышается уровень триглицеридов, холестеринных эфиров и свободных жирных кислот. Однако в результате жизнеспособность клеток АКЭ существенно не изменяется [7].

Опухолевый рост сопровождается изменением доли популяций клеток в асцитной жидкости (рис. 3). Накопление асцитной жидкости в пе-

ритонеальной полости происходит параллельно росту АКЭ и в конечном счете является одним из факторов (помимо разрушающего действия неоплазии), приводящих к смерти животного-опухоленосителя в результате давления, оказываемого на органы. Клетки АКЭ секретируют сосудорасширяющий фактор, который стимулирует накопление асцитной жидкости (но не нормальной плазмы и сыворотки) в перитонеальной полости [7]. В различных исследованиях показано промитотическое действие асцита на клетки АКЭ, а также увеличение регенерации поврежденных органов мыши-опухоленосителя под действием промитотических EACF (Ehrlich ascites carcinoma factor) — факторов асцитной карциномы Эрлиха, однако опухолевые факторы, содержащиеся в асците, снижают пролиферацию клеток костного мозга и иммунокомпетентных клеток. Таким образом, асцитная жидкость вместе с факторами, секретируемыми АКЭ, оказывает защитное действие на клетки опухоли [16, 17].

Влияние АКЭ на иммунную систему

В ряде исследований показано иммуносупрессивное действие факторов, секретируемых АКЭ, на иммунную систему. Например, сиаломуцины, секретируемые АКЭ, способны связываться с сиалоадгезинами макрофагов, тем самым способствуя супрессии миелопоэза [18, 19]. Действие гуморальных факторов, секретируемых АКЭ [углеводов, простагландина E_2 (prostaglandin E_2 , PGE_2), фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и др.], может способствовать нейтрофилезу, тромбоцитозу, экстрамедуллярному гематопоэзу, спленомегалии, иммуносупрессивному действию, изменениям в миелоидной составляющей костного мозга и селезенки, которые происходят при росте АКЭ [19–23]. Возможна секреция опухолью колониестимулиру-

ющих факторов [например, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)], что может вести к увеличению числа клеток-предшественников макрофагов и гранулоцитов. Способность гемопоэтических тканей продуцировать и рекрутировать фагоциты к месту инфекции и роста опухоли имеет центральное значение для обеспечения раннего иммунологического ответа [18]. При этом наблюдается массовая миграция этих клеток в кровь с последующим накоплением в селезенке [23]. Вырабатываемые клетками АКЭ растворимые протеины муцина-1 (MUC-1) препятствуют стимуляции Т-клеток благодаря активации системы комплимента к анти-MUC-1-антителам, связавшим антиген [24]. Экспрессия опухолевыми клетками во внеклеточное пространство трансформирующего фактора роста β (transforming growth factor beta, TGF- β) ингибирует пролиферацию NK- и Т-клеток через негативную регуляцию интерлейкином-2 (IL-2) пролиферативных сигналов [25, 26], а также функции Th [27, 28]. Обнаружено супрессивное действие опухолевых цитокинов на INF- γ -секретирующие клетки, в результате чего наблюдается торможение Т-хелперов типа 1 (Th1) клеточного действия, приводя к недостаточной активности опухолеспецифичных Т-лимфоцитов [29, 30].

Клетки аденокарциномы Эрлиха способны не только противостоять действию цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL клетки) и NK-клеток, но и целенаправленно индуцировать механизмы программируемой гибели этих клеток (рис. 4). Установлено, что подобное действие малигнизированных клеток на иммунциты осуществляется с помощью белков, один из которых является рецептором активированных клеток иммунной системы Fas (Apo-1/CD95), другой представляет его лиганд FasL (CD95L) и экспрессируется на цитоплазматической мембране злокачественно-трансформированных клеток [31].

Таким образом, факторы, экспрессируемые клетками АКЭ, приводят к систематическому снижению адаптивного и врожденного иммунитета. Имеются данные о стимуляции АКЭ не только регуляторных Т-лимфоцитов (клеток-супрессоров лимфоцитарной активности, CD25⁺), но и супрессорных клеток миелоидного происхождения (myeloid-derived suppressor cells, MDSC), которые способны ингибировать действие различных компонентов иммунной системы, подавляя развитие противоопухолевого ответа [32, 33]. Таким образом, очевидно влияние опухолевых клеток на иммунную систему, что позволяет исследовать эффекты препаратов, обладающих иммуномодулирующей активностью.

Рост клеток неоплазии в перитонеальной полости сопровождается инфильтрацией клетками иммунной системы и генерацией хронического воспаления в связи с продукцией в зоне роста опухоли таких хемоаттрактантов, как IL-8, стимулирующий макрофаги протеин-1 (Macro-

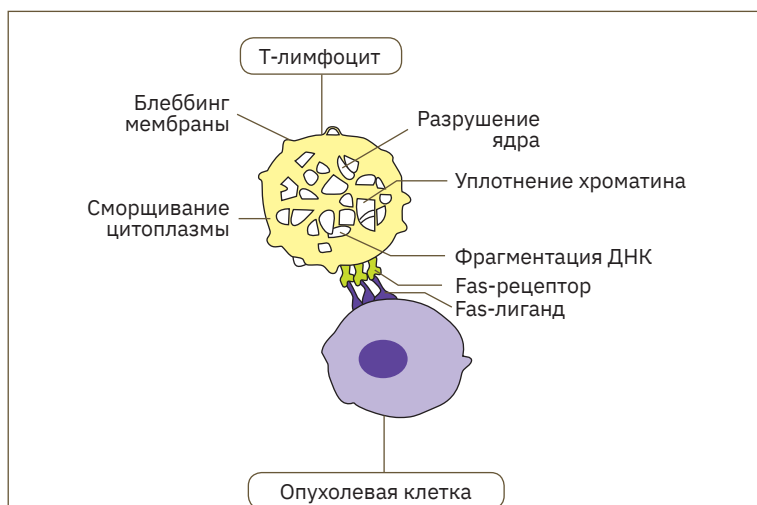


Рис. 4. Индукция апоптоза Т-лимфоцитов при контакте с опухолевыми клетками [31]

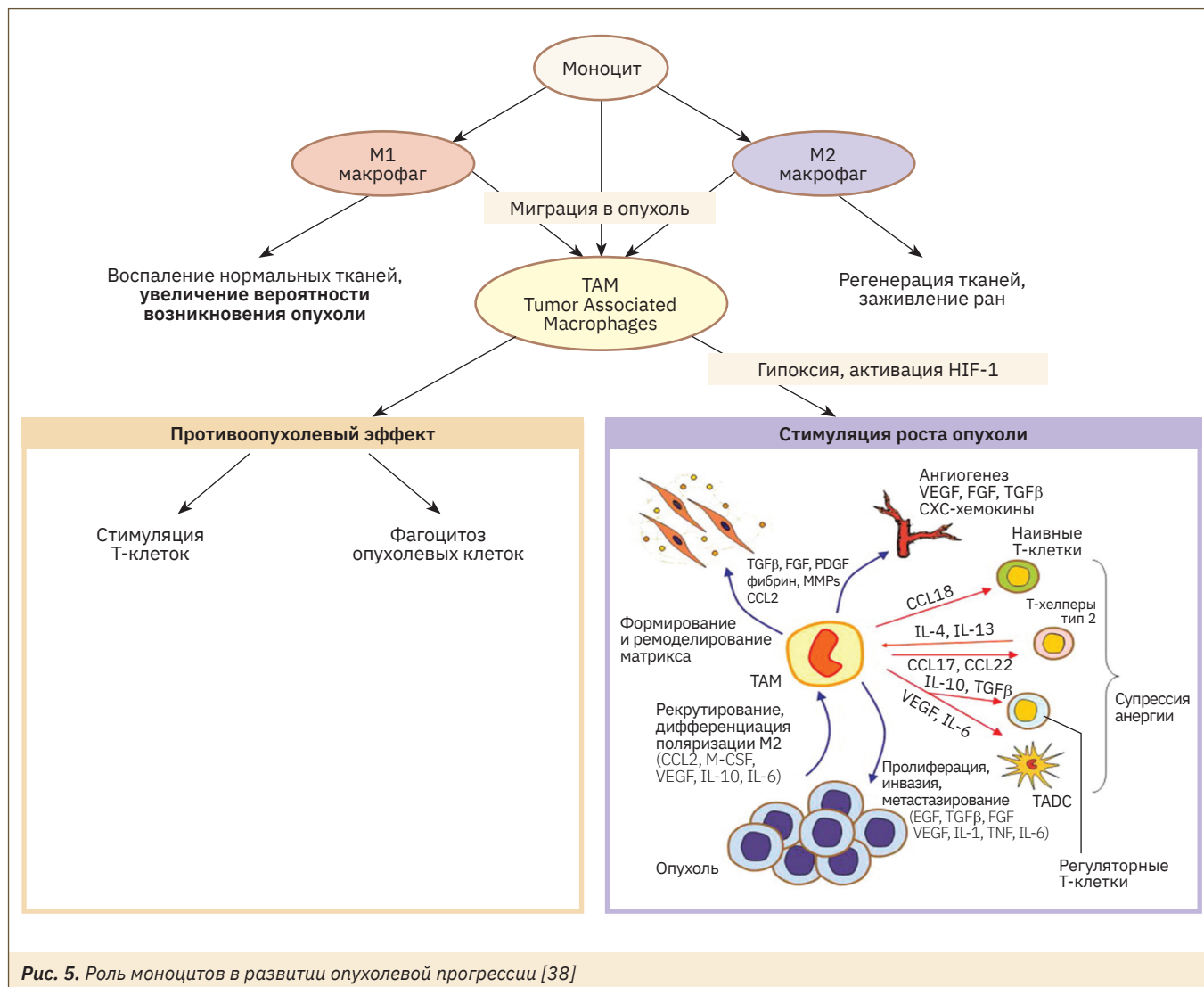


Рис. 5. Роль моноцитов в развитии опухолевой прогрессии [38]

phage-stimulating protein-1, MSP-1 и др.) [34]. Так, было показано повышение содержания циклооксигеназы-1 [ЦОГ-1 (COX1)] и индуцибельной NO-синтазы (iNOS) в клетках перитонеальной жидкости, сопровождающееся увеличением содержания их продуктов (NO_x и PGE2) в ходе роста АКЭ [35, 36]. Кроме того, наблюдалось повышение уровней IL-2, IL-6, PGE2 и NO_x в сыворотке крови мышей на экспоненциальной фазе опухолевого роста [37].

Важным фактором миграции миелоидных клеток в процессе опухолевого роста, приводящим к их накоплению, в том числе и в крови, является GM-CSF. При этом существуют данные как о противо-, так и проопухолевом действии полиморфно-ядерных гранулоцитов в ходе роста АКЭ [38].

Мигрировавшие в область опухоли моноциты становятся опухолеассоциированными макрофагами (tumor associated macrophages, TAM) двух типов: M1, проявляющими противоопухолевую активность через высокий синтез NO_x и провоспалительные цитокины, или M2, играющими важную роль в иммуносупрессии и прогрессии опухоли (рис. 5) [39].

Предполагается, что в течение лаг-фазы макрофаги сохраняют активированный фенотип и контроль над ростом опухоли, однако со временем в асците происходит увеличение уровней PGE2, IL-10, VEGF, TGFβ и других факторов опухолевого микроокружения (гипоксия, измененный pH), что стимулирует переход фенотипа макрофагов из M1 в M2 [39–43]. Выявлено накопление MDSC в перитонеальном экссудате мышей с АКЭ уже на 6-е сутки роста опухоли, при этом содержание клеток MDSC в крови не изменяется [35].

Следует отметить, что АКЭ в ходе опухолевого роста способна изменять активность различных иммунокомпетентных клеток. Например, вызывать состояние пониженной реактивности Т-лимфоцитов на энтеротоксин *Staphylococcus aureus* главным образом благодаря влиянию на CD8⁺ Т-клетки, а также вызывая уменьшенную экспрессию IFN-γ [22]. Кроме того, выявлена повышенная способность к образованию активных форм кислорода (АФК) нейтрофилами крови и макрофагами перитонеальной жидкости на поздних стадиях развития опухоли при стимуляции клеток опсонизированным зимозаном и *Candida albicans* [44].

Заключение

Хорошая воспроизводимость *in vivo*, возможность роста в двух формах тканевой организации, высокая способность к трансплантации, отсутствие регрессии, быстрая пролиферация, 100% злокачественность, отсутствие опухолеспецифического трансплантационного антигена (Tumor-specific transplantation antigen, TSTA), а также относительная стабильность гистопатологических свойств позволяют использовать перевиваемую аденокарциному Эрлиха для решения многих задач в экспериментальной фармакологии. Информация об особенностях взаимодействия модели с тестируемыми на ней соединениями поможет получить новые данные не только о свойствах тестируемых агентов, а также позволит оценить биологические характеристики используемых экспериментальных моделей [6, 45, 46].

Модель АКЭ хорошо зарекомендовала себя при скрининге веществ, обладающих антибластомными свойствами, и оценке эффективности противоопухолевых препаратов. Также получено много информации о реализации механизмов ингибирующего действия исследуемых веществ на рост опухоли, в первую очередь за счет влияния на основные процессы канцерогенеза, подавления клеточной пролиферации, стимуляции апоптоза в трансформированных клетках, а также вследствие повышения противоопухолевого иммунитета.

Данная модель как в асцитной, так и в солидной форме позволяет воспроизводить онкогенез у лабораторных животных и изучать влияние фармакологических веществ на опухолевый рост и состояние иммунного ответа в условиях опухолеиндуцированной иммуносупрессии и хронического воспалительного процесса, а также исследовать механизмы адаптации клеток, в том числе иммунной системы, в условиях действия факторов канцерогенеза.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Казанчева О.Д., Герасименко А.С. Методология поиска новых биологически активных фармакологических веществ с рецепторной активностью // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. №8–4. С. 522–525. [Kazancheva O.D., Gerasimenko A.S. Metodologiya poiska novykh biologicheskii aktivnykh farmakologicheskikh veshchestv s receptornoj aktivnost'yu // Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. 2016. N. 8–4. P. 522–525. (In Russ.)].
2. Ибадуллаева Г.С., Джадранов Е.С., Ергазина М.Ж. и др. Структурные особенности метастатических поражений легких лабораторных крыс и мышей при развитии различных видов опухолей // Вестник КазНМУ. 2016. №4. С. 297–304. [Ibadullaeva G.S., Dzhadranov E.S., Ergazina M.ZH. et al. Strukturnye osobennosti metastaticheskikh porazhenij legkih laboratornyh krysi i myshei pri razvitiij razlichnyh vidov opuholej // Vestnik KazNMU. 2016. N. 4. P. 297–304. (In Russ.)].
3. Рыжова Н.И., Дерягина В.П., Савлuchинская Л.А. Значение модели аденокарциномы Эрлиха в изучении

механизмов канцерогенеза, противоопухолевой активности химических и физических // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019. №4. С. 220–227. [Ryzhova N.I., Deryagina V.P., Savluchinskaya L.A. Znachenie modeli adenokarcinomy Erliha v izuchenii mekhanizmov kancero-geneza, protivopuholevoj aktivnosti himicheskikh i fizi-cheskikh // Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamen-tal'nyh issledovanij. 2019. N. 4. P. 220–227. (In Russ.)]. DOI: 10.17513/mjphi.12727.

4. Богачева Н.В., Зайцева И.В., Попова С.В. и др. Основные проблемы экспериментальных исследований новых иммунобиологических препаратов на биологических моделях лабораторных животных // Вятский медицинский вестник. 2020. №4 (68). С. 74–81. [Bogacheva N.V., Zajceva I.V., Popova S.V. et al. Osnovnye problemy eksperimental'nyh issledovanij novykh immunobiologicheskikh preparatov na biologicheskikh modelyah laboratornyh zhi-votnyh // Vyatskij medicinskij vestnik. 2020. N. 4 (68). P. 74–81. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/2220-7880-2020-10135.
5. Бузлама А.В., Николаевский В.А., Чернов Ю.Н., Сливкин А.И. Экспериментальная фармакология — принципы, модели, анализ. Воронеж: Воронежский государственный университет, 2013. 362 с. [Buzlama A.V., Nikolaevskij V.A., Chernov YU.N., Slivkin A.I. Eksperimental'naya farmakologiya — principy, modeli, analiz. Voronezh: Voronezhskij gosudarstvennyj universitet, 2013. 362 p. (In Russ.)].
6. Ehrlich P., Apolant H. Beobachtungen Über Maligne Mausentumoren // Berlin. Klin. Wschr. 1905. Vol. 28. P. 871–874.
7. Ozaslan M., Karagos I.D., Kils I.H. et al. Erlich ascites carcinoma // African Journal of Biotechnology. 2011. Vol. 10. P. 2375–2378.
8. Инжеваткин Е.В. Практикум по экспериментальной онкологии на примере асцитной карциномы Эрлиха. Метод. разработка. Красноярск: Красноярский Государственный Университет, 2004. 10 с. [Inzhevatkin E.V. Praktikum po eksperimental'noi onkologii na primere astsitnoi kartsinomy Erlikha. Metod. razrabotka. Krasnoyarsk: Krasnoyarskii Gosudarstvennyi Universitet, 2004. 10 p. (In Russ.)].
9. Popov A., Klimovich A., Styshova O. et al. Design, synthesis and biomedical evaluation of mostotrin, a new water soluble tryptanthrin derivative // Int. J. Mol. Med. 2020. Vol. 46. N. 4. P. 1335–1346. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4693.
10. Побыржин В.В., Пашинская Е.С., Семенов В.М. и др. Методологические аспекты постановки онкологических моделей в условиях эксперимента // Вестник ВГМУ. 2018. Т. 17. №6. С. 32–45. [Pobyrzhin V.V., Pashinskaya E.S., Semenov V.M. et al. Metodologicheskie aspekty postanovki onkologicheskikh modelej v usloviyah eksperimenta // Vestnik VGMU. 2018. Vol. 17. N. 6. P. 32–45. (In Russ.)]. DOI: 10.22263/2312-4156.2018.6.32.
11. Гвичия А.Ш. Морфология поверхности асцитных опухолевых клеток / А.Ш. Гвичия. Тбилиси: Мецниереба, 1983. 118 с. [Gvichiya A.SH. Morfologiya poverhnosti ascitnyh opuholevyh kletok / A.SH. Gvichiya. Tbilisi: Mecniereba, 1983. 118 p. (In Russ.)].
12. Заридзе Д.Г. Эпидемиология и этиология злокачественных опухолей // Вестник РАМН. 2001. №9. С. 6–14. [Zaridze D.G. Epidemiologiya i etiologiya zlokachestvennyh opuholej // Vestnik RAMN. 2001. N. 9. P. 6–14. (In Russ.)].
13. Агабабова А.А., Мовсесян Н.О., Акопян А.М. и др. Морфогистохимические изменения при асцитной кар-

- циноме Эрлиха на фоне воздействия кишечной палочки // Доклады НАН Армении. 2013. №3 (113). С. 303–310. [Agababova A.A., Movsesyan N.O., Akopyan A.M. et al. Morfogistohimicheskie izmeneniya pri ascitnoj karcinome Erliha na fone vozdejstviya kishhechnoj palochki // Doklady NAN Armenii. 2013. N. 3 (113). P. 303–310. (In Russ.)].
14. Эммануэль Н.М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов / Н.М. Эммануэль. Москва: Наука, 1977. 419 с. [Emmanuel' N.M. Kinetika eksperimental'nyh opuholevyh processov / N.M. Emmanuel'. Moskva: Nauka, 1977. 419 p. (In Russ.)].
 15. Замай А.С., Коловская О.С., Кондрасенко А.А. и др. Изменение энергетического статуса опухоли в процессе развития // Сибирское медицинское обозрение. 2016. №3(99). С. 17–26. [Zamaj A.S., Kolovskaya O.S., Kondrasenko A.A. Izmenenie energeticheskogo statusa opuholi v processe razvitiya // Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2016. N. 3(99). P. 17–26. (In Russ.)].
 16. Xian L.J., Li H.X., Liu Z.C. et al. Effect of mitoxantrone on DNA polymerase of Ehrlich ascites carcinoma cells // Zhongguo Yao Li Xue Bao. 1998. Vol. 19. N. 4. P. 356–358.
 17. Ibrahim S.S.A., El-Aal S.A.A., Reda A.M. et al. Anti-neoplastic action of Cimetidine/Vitamin C on histamine and the PI3K/AKT/mTOR pathway in Ehrlich breast cancer // Sci. Rep. 2022. Vol. 12. P. 11514. DOI: 10.1038/s41598-022-15551-6.
 18. Queiroz M.L., Justo G.Z., Valadares M.C. et al. Evaluation of Caesalpinia ferrea extract on bone marrow hematopoiesis in the murine models of listeriosis and Ehrlich ascites tumor // Immunopharm. and Immunotoxicol. 2001. Vol. 23. N. 3. P. 367–382. DOI: 10.1081/iph-100107337.
 19. Queiroz M.L. S., Valadares M.C., Bincoletto C. et al. Ehrlich ascites tumor as a tool in the development of compounds with immunomodulatory properties // Immunopharm. and Immunotoxicol. 2004. Vol. 26. N. 4. P. 511–525. DOI: 10.1081/iph-200042289.
 20. Morsi D.S., El-Nabi S.H., Elmaghraby M.A. et al. Anti-proliferative and immunomodulatory potencies of cinnamon oil on Ehrlich ascites carcinoma bearing mice // Sci. Rep. 2022. Vol. 12. N. 1. P. 11839. DOI: 10.1038/s41598-022-14770-1.
 21. Siddika A., Zahan T., Khatun L. et al. *In vivo* the antioxidative extract of Averrhoa carambola Linn. leaves induced apoptosis in Ehrlich ascites carcinoma by modulating p53 expression // Food Sci. Biotechnol. 2020. Vol. 29. N. 9. P. 1251–1260. DOI: 10.1007/s10068-020-00775-x.
 22. Segura J.A., Barbero L.G., Márquez J. Ehrlich ascites tumour unbalances splenic cell populations and reduces responsiveness of T cells to *Staphylococcus aureus* enterotoxin B stimulation // Immunol. Lett. 2000. Vol. 74. N. 2. P. 111–115. DOI: 10.1016/s0165-2478(00)00208-x.
 23. Morales J.R., Vélez D., Subiza J.L. et al. Ehrlich tumor stimulates extramedullar hematopoiesis in mice without secreting identifiable colony-stimulating factors and without engagement of host T cells // Experimental Hematology. 1999. Vol. 27. N. 12. P. 1757–1767.
 24. Chan A.K., Lockhart D.C., von Bernstorff W. et al. Soluble MUC1 secreted by human epithelial cancer cells mediates immune suppression by blocking T-cell activation // Int. J. Cancer 1999. Vol. 82. P. 721–726.
 25. Ahuja S.S. et al. Effect of transforming growth factor-beta on early and late activation events in human T cells // J. Immunol. 1993. Vol. 150. P. 3109–3118.
 26. Roy L.O., Poirier M.B., Fortin D. Differential Expression and Clinical Significance of Transforming Growth Factor-Beta Isoforms in GBM Tumors // Int. J. Mol. Sci. 2018. Vol. 19. N. 4. P. 1113. DOI: 10.3390/ijms19041113.
 27. Tada T., Ohzeki S., Utsumi K. et al. Transforming growth factor-beta-induced inhibition of T cell function. Susceptibility difference in T cells of various phenotypes and functions and its relevance to immunosuppression in the tumor-bearing state // J. Immunol. 1991. Vol. 146. P. 1077–1082.
 28. Maus M.V., Levine B.L. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for the Community Oncologist // Oncologist. 2016. Vol. 21. N. 5. P. 608–617. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0421.
 29. Ghosh P. Gradual loss of T-helper 1 populations in spleen of mice during progressive tumor growth // Cancer Inst. 1995. Vol. 87. P. 1478–1483. DOI: 10.1093/jnci/87.19.1478.
 30. Biragyn A., Longo D.L. Neoplastic “Black Ops”: cancer’s subversive tactics in overcoming host defenses // Semin. Cancer Biol. 2012. Vol. 22. N. 1. P. 50–59. DOI: 10.1016/j.semcancer.2012.01.005.
 31. Антонов В.Г., Козлов В.К. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 3. №1. С. 8–19. [Antonov V.G., Kozlov V.K. Patogenez onkologicheskikh zabolevanij: immunnye i biohimicheskie fenomeny i mekhanizmy. Vnekletochnye i kletochnye mekhanizmy obshchej immunodepressii i immunnoj rezistentnosti // Citokiny i vospalenie. 2004. Vol. 3. N. 1. P. 8–19. (In Russ.)].
 32. Youn J.-I. Characterization of the nature of granulocytic myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice // J. of Leukocyte Biology. 2012. Vol. 91. N. 1. P. 167–181.
 33. Wu Y., Yi M., Niu M. et al. Myeloid-derived suppressor cells: an emerging target for anticancer immunotherapy // Mol. Cancer. 2022. Vol. 21. N. 1. P. 184. DOI: 10.1186/s12943-022-01657-y.
 34. Tavares-Murta B.M., Fernando E., Murta C. Systemic Leukocyte Alterations in Cancer and their Relation to Prognosis // The Open Cancer Journal. 2008. Vol. 2. P. 53–58. DOI: 10.2174/1874079000802010053.
 35. Fernandes P.D., Guerra F.S., Sales N.M. et al. Characterization of the inflammatory response during Ehrlich ascitic tumor development // J. Pharmacol. Toxicol. Methods. 2015. Vol. 71. P. 83–89. DOI: 10.1016/j.vascn.2014.09.001.
 36. Song X.D., Wang Y.N., Zhang A.L. et al. Advances in research on the interaction between inflammation and cancer // J. Int. Med. Res. 2020. Vol. 48. N. 4. P. 1–11. DOI: 10.1177/0300060519895347.
 37. Gentile L.B., Queiroz-Hazarbassanov N., Massoco Cde O. et al. Modulation of Cytokines Production by Indomethacin Acute Dose during the Evolution of Ehrlich Ascites Tumor in Mice // Mediators Inflamm. 2015. Vol. 2015. P. 1–8. DOI: 10.1155/2015/924028.
 38. Bergami-Santos P.C., Mariano M., Barbuto J.A. Dual role of polymorphonuclear neutrophils on the growth of Ehrlich ascites tumor (EAT) in mice // Life Sci. 2004. Vol. 75. N. 2. P. 245–255. DOI: 10.1016/j.lfs.2004.02.003.
 39. Sica A., Allavena P., Mantovani A. Cancer related inflammation: the macrophage connection // Cancer Lett. 2008. Vol. 267. P. 204–215. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.03.028.

40. Кораблев Р.В., Васильев А.Г. Неоангиогенез и опухолевый рост // Российские биомедицинские исследования. 2017. №4. С. 3–10. [Korablev R.V., Vasil'ev A.G. Neoangiogenesis i opuholevyj rost // Rossijskie biomedicinskie issledovaniya. 2017. N. 4. P. 3–10. (In Russ.)].
41. Светозарский Н.Л., Артифексова А.А., Светозарский С.Н. Фактор роста эндотелия сосудов: биологические свойства и практическое значение (обзор литературы) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2015. №5. С. 24–36. [Svetozarskij N.L., Artifeksova A.A., Svetozarskij S.N. Faktor rosta endoteliya sosudov: biologicheskie svoystva i prakticheskoe znachenie (obzor literatury) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2015. N. 5. P. 24–36. (In Russ.)].
42. Kalish S.V., Lyamina S.V., Usanova E.A. et al. Macrophages Reprogrammed *In Vitro* Towards the M1 Phenotype and Activated with LPS Extend Lifespan of Mice with Ehrlich Ascites Carcinoma // Med. Sci. Monit. Basic Res. 2015. Vol. 21. P. 226–234. DOI: 10.12659/msmbr.895563.
43. Harradine K.A. Mutations of TGF- β signaling molecules in human disease // Annals of medicine. 2006. Vol. 38. N. 6. P. 403–414.
44. Дерягина В.П., Рыжова Н.И., Голубева И.С. Функциональная активность фагоцитов и образование оксида азота в организме мышей с перевиваемыми опухолями // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011. Т. 22. №2. С. 47–58. [Deryagina V.P., Ryzhova N.I., Golubeva I.S. Funkcional'naya aktivnost' fagocitov i obrazovanie oksida azota v organizme myshej s perevivaemymi opuholyami // Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN. 2011. Vol. 22. N. 2. P. 47–58. (In Russ.)].
45. Смирнова Л.П., Кондакова И.В. Тип тканевой организации опухоли в определении активности антиоксидантных ферментов // Сибирский онкологический журнал. 2002. №1. С. 65–69. [Smirnova L.P., Kondakova I.V. Tip tkanevoj organizacii opuholi v opredelenii aktivnosti antioksidantnyh fermentov // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2002. N. 1. P. 65–69. (In Russ.)].
46. Savluchinskaya L.A., Ryzhova N. I., Deryagina V.P. Study of the influence of different factors on tumor growth on a model of transplanted ehrlich's mammary gland adenocarcinoma // European Journal of Natural History. 2021. N. 2. P. 22–29. DOI: 10.17513/ejnh.34160.

Информация об авторах

Г.А. Востроилова, доктор биологических наук, заведующая лабораторией доклинических исследований и моделирования биологических систем, <https://orcid.org/0000-0002-2960-038X>

Н.А. Хохлова, кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник лаборатории доклинических исследований и моделирования биологических систем, nina_xoxlova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6861-2554>

Д.И. Шабанов, научный сотрудник лаборатории доклинических исследований и моделирования биологических систем, <https://orcid.org/0000-0002-1574-1317>

Е.В. Михайлов, кандидат ветеринарных наук, заведующий отделом экспериментальной фармакологии и функционирования живых систем, <https://orcid.org/0000-0001-5457-1325>

А.А. Корчагина, кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник лаборатории доклинических исследований и моделирования биологических систем, <https://orcid.org/0000-0002-8561-417X>

Б.В. Шабунин, старший лаборант лаборатории доклинических исследований и моделирования биологических систем, <https://orcid.org/0000-0002-2234-3851>

А.В. Некрасов, старший лаборант лаборатории доклинических исследований и моделирования биологических систем, <https://orcid.org/0000-0002-5957-1583>

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», 394087, Россия, г. Воронеж, ул. Ломоносова, д. 114Б.

Information about the authors

G.A. Vostroilova, Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Preclinical Research and Modeling of Biological Systems, <https://orcid.org/0000-0002-2960-038X>

N.A. Khokhlova, PhD, Senior Scientific Associate at the Laboratory of Preclinical Research and Modeling of Biological Systems, nina_xoxlova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6861-2554>

D.I. Shabanov, Researcher at the Laboratory of preclinical research and Modeling of Biological systems, <https://orcid.org/0000-0002-1574-1317>

E.V. Mikhaylov, PhD, Head of the Department of Experimental Pharmacology and Functioning of Living Systems, <https://orcid.org/0000-0001-5457-1325>

A.A. Korchagina, PhD, Senior Scientific Associate at the Laboratory of Preclinical Research and Modeling of Biological Systems, <https://orcid.org/0000-0002-8561-417X>

B.V. Shabunin, Senior Laboratory Assistant at the Laboratory of Preclinical Research and Modeling of Biological Systems, <https://orcid.org/0000-0002-2234-3851>

A.V. Nekrasov, Senior Laboratory Assistant at the Laboratory of Preclinical Research and Modeling of Biological Systems, <https://orcid.org/0000-0002-5957-1583>

FSBSI "All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy", 394087, Lomonosov st. 114B, Voronezh, Russia.

Вклад авторов в написание статьи

Г.А. Востроилова — научное руководство, критический пересмотр текста и одобрение окончательного варианта рукописи для публикации.

Н.А. Хохлова — идея, анализ данных научной литературы, редактирование текста рукописи, подготовка табличного материала и рисунков.

Д.И. Шабанов — идея, анализ данных научной литературы, редактирование текста рукописи, подготовка табличного материала и рисунков.

Е.В. Михайлов — критический пересмотр текста и одобрение окончательного варианта рукописи для публикации.

А.А. Корчагина — анализ данных научной литературы, редактирование текста рукописи.

Б.В. Шабунин — поиск, обобщение данных литературы.

А.В. Некрасов — поиск, обобщение данных литературы.

Сведения о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Дата поступления рукописи
в редакцию: 16.11.2022

Дата рецензии статьи: 17.08.2023

Дата принятия статьи к публикации: 28.08.2023

Authors contribution

G.A. Vostroilova — scientific management, critical review and approval of the final version of the manuscript for publication.

N.A. Khokhlova — elaboration of the idea, analysis of scientific literature data, editing of the text of the manuscript, preparation of tables and figures.

D.I. Shabanov — elaboration of the idea, analysis of scientific literature data, editing of the text of the manuscript, preparation of tables and figures.

E.V. Mikhaylov — critical review and approval of the final version of the manuscript for publication.

A.A. Korchagina — analysis of scientific literature data, editing of the text of the manuscript.

A.V. Nekrasov — search and consolidation of literature data.

B.V. Shabunin — search and consolidation of literature data.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Received: 16.11.2022

Reviewed: 17.08.2023

Accepted for publication: 28.08.2023