https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-01-01

Иммуноадгезивные механизмы профилактического действия фитоадаптогена на спонтанный гепатоканцерогенез

Е.В. Бочаров[1], кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник лаборатории иммунофармакологии,
Р.В. Карпова[1], кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник лаборатории иммунофармакологии,
О.А. Бочарова[1], доктор биологических наук, профессор,
заведующая лаборатории иммунофармакологии,
В.Г. Кучеряну[2], доктор медицинских наук,
главный научный сотрудник лаборатории общей патологии нервной системы,
И.В. Казеев[1], кандидат технических наук,
старший научный сотрудник лаборатории иммунофармакологии,
В.А. Мисюрин[1], кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей,
Ю.Н. Соловьев[1], доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник отдела патологической анатомии опухолей человека

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24;

[2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

E-mail: preclin5_dep@iphar.ru

Резюме. Усиление экспрессии лейкоцитарных интегринов LFA-1 и Mac-1 на клетках периферической крови, снижение сывороточного уровня интерлейкина-6 (ИЛ6) и ИЛ10, сопровождающееся признаками лимфоцитарной инфильтрации и деструкции опухолевых узлов при профилактическом воздействии в раннем онтогенезе комплексного фитоадаптогена, может иметь значение для снижения частоты возникновения, размеров опухолей, а также для повышения продолжительности и качества жизни высокораковых мышей CBA, генетически предрасположенных к развитию спонтанных гепатом.

Профилактическое воздействие проводили на примере нетоксичного природного иммуномодулятора комплексного фитоадаптогена (КФА), стандартизованного биологическим и химическим методами и включающего компоненты 40 водно-спиртовых растительных экстрактов, в том числе адаптогенов женьшеня, элеутерококка, родиолы розовой, а также соединения фенольной природы (флавоноиды, тритерпеновые гликозиды и др.). КФА обладает антимутагенными, антиоксидантными, иммуномодулирующими свойствами. Препарат применяли в виде 10% раствора с питьевой водой в течение 1-го месяца постнатального онтогенеза мышей-самцов CBA, включая период (5–15-й день жизни), соответствующий завершению дифференцировки нормальной ткани печени.

В возрасте 4, 8, 22 мес определяли экспрессию CD11a и CD11b антигенов на клетках периферической крови в реакции непрямой иммунофлюоресценции, сывороточный уровень цитокинов ИЛ6 и ИЛ10 иммуноферментным методом, анализировали морфологию ткани печени мышей CBA. Частоту возникновения и объем опухолей определяли в возрасте 8 и 22 мес. В позднем онтогенезе оценивали соматический статус животных (массу тела, состояние шерстного покрова, двигательную активность).

Среднюю продолжительность жизни (СПЖ) животных и медиану выживаемости определяли методом Каплана–Майера. Статистический анализ результатов проводили по программе Statistica 6.0.

Воздействие КФА в раннем постнатальном онтогенезе приводило к долговременному усилению экспрессии молекул гетеротипической адгезии лейкоцитарных интегринов LFA-1 (CD11a/CD18) и Mac-1 (CD11b/CD18), обеспечивающих контактные взаимодействия иммунных эффекторов и клеток-мишеней. Последнее может способствовать повышению активности противоопухолевых реакций иммунитета при наблюдаемой нами инфильтрации спонтанных гепатокарцином лимфоцитами, а также деструкции опухолевой ткани. Отмечено также снижение сывороточного уровня супрессорных цитокинов ИЛ6 и ИЛ10. В результате выявлено снижение частоты возникновения наследственных гепатокарцином, их количества и размеров на 31%, повышение продолжительности жизни и медианы выживаемости мышей – соответственно на 15 и 24%, а также улучшение качества жизни животных.

Ключевые слова: высокораковые мыши СВА, профилактика рака, лейкоцитарные интегрины, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, фитоадаптогены.

Для цитирования: Бочаров Е.В., Карпова Р.В., Бочарова О.А., Кучеряну В.Г., Казеев И.В., Мисюрин В.А., Соловьев Ю.Н. Иммуноадгезивные механизмы профилактического действия фитоадаптогена на спонтанный гепатоканцерогенез. Лабораторные животные для научных исследований. 2019; 1. https://doi.org/10.29926/2618723X-2019-01-01

Immunoadhesive mechanisms of phytoadaptogen preventive action on spontaneous hepatocancerogenesis

E.V. Bocharov[1], Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher Lab. immunopharmacology,
R.V. Karpova[1], Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher Lab. immunopharmacology,
O.A. Bocharova[1], Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Lab. immunopharmacology,
V.G. Kucheryanu[2], Doctor of Medical Sciences, Chief researcher lab. general pathology of the nervous system, I.V. Kazeev[1], Candidate of Technical Sciences, Senior Researcher Lab. immunopharmacology,
V.A. Misyurin[1], Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Experimental Diagnostics and Tumor Biotherapy,
Yu.N. Soloviev[1], Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Department of Pathological Anatomy of Human Tumors
[1]N.N. Blokhin National Medical Research Center of oncology, Ministry of Health of Russia
Russia, 115478, Moscow, 24 Kashirskoe shosse;
[2]Institute of general pathology and pathophysiology
Russia, 125315 Moscow, 8 Baltiyskaya St.
E-mail: preclin5_dep@iphar.ru

Summary. Up-regulated leukocyte integrins expression on peripheral blood cells, reduced IL-6 and IL-10 serum levels accompanied by tumour's lymphocyte infiltration and destruction using phytoagentogen complex (PAC) early ontogenesis preventive administration is essential for tumour incidence down-regulation, as well as the life-span and life quality increase of high-cancer animals.

The preventive effect was carried out on the example of a PAC nontoxic natural immunomodulator, standardized by biological and chemical methods, and consisting of 40 hydro-alcoholic plant extracts components, including adaptogens (Panax ginseng, Eleutherococcus senticosus, Rhodiola rosea, etc.) as well as compounds of phenolic nature (flavonoids, triterpene glycosides, etc.). PAC has antimutagenic,

antioxidant, immunomodulating properties. It was used as a 10% solution with drinking water during the first month of postnatal ontogenesis of CBA mice, including the period (5–15 days of life) corresponding to the completion of normal liver tissue differentiation.

The CD11a and CD11b antigens expressions on peripheral blood cells were analyzed by indirect immunofluorescence reaction, serum cytokines IL-6 and IL-10 concentrations were determined by enzyme-linked immunosorbent assay as well as the liver tissue morphology were analyzed at the age of 4, 8, 22 months. Tumour incidence and volume were evaluated at the age of 8 and 22 months. Motor activity and physical status (body weight, coat state) were estimated in the ontogenesis. The average life-span and survival median was analyzed by the Kaplan-Meier method. Statistical analysis was performed with the program Statistica 6.0.

PAC preventive administration revealed the long-term heterotypic adhesion molecules leukocyte integrins LFA-1 (CD11a/CD18) and Mac-1 (CD11b/CD18) up-regulated expression, providing the contact interactions of immune effectors and cancer cells. The events shown is able to enhance the anti-tumour activity of immune reactions including spontaneous hepatocarcinomas lymphocytes infiltration and destruction of tumour tissue. There was also a decrease in the serum level of the suppressor cytokines IL6 and IL10. As a result, the hereditary tumours incidence, their number and sizes were reduced as well as life-span and life quality of animals were improved.

Key words: high-cancer CBA mice, cancer prevention, leucocyte integrins, tumour-inphiltrating lymphocytes, phytoadaptogenes.

For citation: Bocharov E., Karpova R., Bocharova O., Kucheryanu V., Kazeev I., Misyurin V., Soloviev Yu. Immunoadhesive mechanisms of phytoadaptogen preventive action on spontaneous hepatocancerogenesis. Laboratory Animals for Science. 2019; 1. https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-01-01

Введение

Профилактические воздействия на злокачественные новообразования могут быть направлены на регулирование адгезионных межклеточных взаимосвязей, поскольку нарушение последних является вероятным ключевым механизмом опухолевого процесса [1, 2]. Ослабление противоопухолевых иммунных реакций в значительной степени обусловлено снижением экспрессии лейкоцитарных интегринов, в том числе LFA-1 и Mac-1, обеспечивающих контактные взаимодействия эффекторов иммунитета и опухолевых клеток [3]. Вместе с тем медиаторами иммунных реакций являются цитокины, в частности повышенный уровень ИЛ6 и ИЛ10, а также слабая экспрессия молекулы адгезии ICAM-1 сопровождаются подавлением иммунных функций и наоборот [4]. Вероятно, коррекция адгезионных взаимодействий с участием сигнальной реактивности цитокинов может иметь значение для снижения опухолеобразования.

Вместе с тем в профилактической онкологии считают корректным учитывать превентивное действие препаратов на спонтанное опухолеобразование у линейных мышей. Классической экспериментальной моделью спонтанного канцерогенеза считают линию мышей CBA с высокой частотой возникновения

гепатом. У мышей самцов этой линии гепатомы наблюдаются начиная с 6-месячного возраста, а в возрасте 18–22 мес их определяют в 100% случаев [5, 6].

Перспективными для коррекции адгезионных взаимодействий и в качестве профилактических в отношении опухолей агентов являются нетоксичные природные средства – фитоадаптогены (женьшень, родиола розовая, элеутерококк и др.). Последние способны регулировать межклеточную адгезию, нормализуя тем самым процессы дифференцировки тканей и усиливая противоопухолевую иммунологическую реактивность организма [7].

Ранее в эксперименте на мышах высокораковой линии CBA было показано, что применение экстракта родиолы розовой в раннем постнатальном онтогенезе приводило к долговременному усилению взаимной адгезивности клеток ткани-мишени. При этом было отмечено снижение частоты образования спонтанных гепатом при усилении функциональной активности Т-лимфоцитов. Однако применение препарата на этапе созревания тимуса или в начальный период образования спонтанных гепатом не оказывало аналогичного эффекта [8].

С точки зрения сочетанных воздействий практическое применение в профилактической онкологии могут найти не монопрепараты, а фитокомплексы на их основе, что позволит решить проблему преодоления индивидуальной резистентности к отдельным адаптогенам [9].

Комплексный фитоадаптоген (КФА) – нетоксичная фармкомпозиция на основе компонентов экстрактов 40 растений, в том числе фитоадаптогенов (женьшеня, элеутерококка, родиолы розовой и др.). В составе КФА определены тритерпеновые сапонины, флавоноиды, эфирные соединения, аминокислоты, витамины и другие соединения. Разработаны способы его биологической и физико-химической стандартизации [10–12]. Определены антиоксидантные, антистрессорные, гормономодулирующие, антимутагенные, противоопухолевые и иммуномодулирующие, в том числе адгезиогенные и интерферногенные свойства КФА [13–16].

Цель исследования – изучение эффективности коррекции экспрессии лейкоцитарных интегринов LFA-1 и Mac-1 на клетках периферической крови, а также сывороточного уровня цитокинов ИЛ6 и ИЛ10 при профилактическом воздействии КФА для снижения уровня спонтанных гепатокарцином, увеличения продолжительности и качества жизни высокораковых мышей CBA.

Материал и методы

В исследование были включены опытная (n=151) и контрольные – 1-я (n=90) и 2-я (n=198) группы мышей-самцов линии CBA (сублиния CBA/Lac Y). Источник получения мышей: локальная колония ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Животных содержали в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе. КФА получали самки, начиная с последних сроков беременности, до отъема детенышей в возрасте 3 нед. Затем 1 нед детеныши-самцы пили воду с препаратом самостоятельно. Таким образом, опытные животные получали 10% раствор КФА с питьевой водой в течение 1-го месяца постнатального развития, включая период завершения дифференцировки нормальной ткани печени (5–15 дней постнатального онтогенеза). Мыши I контрольной группы получали в качестве питья воду. Поскольку препарат является водно-спиртовым экстрактом, мыши II контрольной группы получали 3% раствор этанола в воде (что соответствует концентрации этанола в получаемом животными препарате). Результаты определения изучаемых параметров в обеих контрольных группах не имели достоверных различий, поэтому мыши этих групп были объединены в одну контрольную (n=288) группу. Всего в исследовании использованы 439 мышей.

Животных (10–22 мышей из каждой группы) выводили из эксперимента в соответствии с этическими нормами в возрасте 4, 8, 22 мес. Определяли экспрессию CD11a и CD11b антигенов на клетках крови животных (иммунофлюоресцентным методом), сывороточный уровень цитокинов ИЛ6 и ИЛ10 (иммуноферментным методом), массу тела животных. В среднем (8 мес) и позднем (22 мес) онтогенезе оценивали частоту опухолеобразования и размеры гепатокарцином. Вместе с тем в позднем онтогенезе оценивали двигательную (поведенческую) активность животных, а также число мышей с признаками алопеции. Двигательную активность определяли в тесте «открытого поля» с помощью системы Opto-Varimex-3. Печень животных подвергали гистологической обработке по стандартной методике и окрашиванию гематоксилином-эозином. Объем опухолей (мм^3) вычисляли по стандартной формуле: A•B•C•0,52, где A, B, C – максимальные размеры опухоли по длине, ширине и высоте. Среднюю продолжительность жизни и медиану выживаемости определяли по методу Каплана–Майера.

Статистический анализ результатов осуществляли по программе Statistica 6.0, применяя дисперсионный анализ ONE–WAY ANOVA с оценкой достоверности различий по критерию Newman-Keuls.

Спонтанный гепатоканцероганез
(контроль – мыши-самцы CBA)

↓

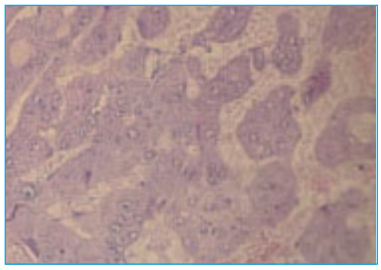
LFA-1 ↓ Mac-1 ↓

↓

IL-6 ↑ Il-10 ↑

↓

Трабекулярно-ацинарные гепатокарциномы низкой дифференцировки



↓

СПЖ: 22мес
Медиана выживаемости: 21 мес

↓

Частота гепатом 100%
Число опухолей на 1 мышь 2,7±0,3
Объем опухолей на 1 мышь 1044±193 мм^3

↓

Двигательная активность ↓ Масса тела ↓ Алопеции ↑

↓

CBA самец в возрасте 30 мес

Комплексный фитоадаптоген – жидкий экстракт
Профилактическое воздействие, включая период дифференцировки печени (1-й мес. жизни)

↓

Самцы линии CBA –
классическая модель предрасположенности к гепартокарциномам

↓

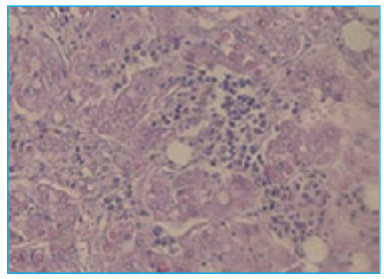
LFA-1 ↑ Mac-1 ↑

↓

IL-6 ↓ Il-10 ↓

↓

Трабекулярно-ацинарные гепатокарциномы низкой дифференцировки + ОИЛ



↓

СПЖ: 25,4 мес
Медиана выживаемости: 26 мес

↓

Частота гепатом 69,2%
Число опухолей на 1 мышь 1,0±0,3 ($p<0,001$) ↓
Объем опухолей на 1 мышь 268±82 мм^3 ($p<0,05$) ↓

↓

Двигательная активность ↑ Масса тела ↑ Алопеции ↓

↓

CBA самец в возрасте 34 мес

Коррекция иммуноадгезионных реакций КФА при спонтанном гепатоканцерогенезе.
Примечание. ОИЛ – опухоль-инфильтрирующие лимфоциты. КФА – жидкий экстракт

Результаты и обсуждение

Обобщенные эффекты профилактического воздействия КФА на модели спонтанного гепатоканцерогенеза представлены на рисунке.

У контрольных мышей-самцов CBA развитие гепатом сопровождалось снижением экспрессии CD11a и CD11b антигенов параллельно с возрастанием сывороточного уровня ИЛ6 и ИЛ10 [17]. В 22 мес низкодифференцированные трабекулярно-ацинарные гепатокарциномы без признаков лимфоцитарной инфильтрации были выявлены у всех животных этой группы [18, 19]. Вместе с тем у мышей отмечено снижение массы тела, участки алопеции на шерстном покрове. На фоне спонтанного гепатоканцерогенеза также нарушалась двигательная активность животных. В результате СПЖ контрольных мышей не достигла двухлетнего возраста (22 мес), медиана выживаемости составила 21 мес [20].

Профилактическое применение КФА приводило к долговременному усилению экспрессии CD11a и CD11b антигенов и снижению сывороточного уровня ИЛ6 и ИЛ10 по сравнению с этими показателями у контрольных животных [17]. Последнее может способствовать повышению активности противоопухолевых реакций иммунитета при инфильтрации спонтанных гепатокарцином активированными лимфоцитами и деструкции опухолевой ткани. В результате у мышей CBA под воздействием КФА выявлено снижение частоты возникновения гепатокарцином (69,2%), числа опухолей (1,0±0,3) и объема опухолевой массы на 1 мышь (268±82 мм^3) по сравнению с контролем (соответственно 100%; 2,7±3; $p<0,001$ и 1044±193 мм^3; $p<0,05$) [19]. Гепатокарциномы мышей в той или иной степени были инфильтрированы, вероятно, активированными лимфоцитами. В опухолевой ткани также выражены деструктивные признаки [18]. Соматическое состояние мышей опытной группы в позднем онтогенезе было удовлетворительным – без признаков похудания и алопеций. Двигательная активность опытных животных была выше, чем контрольных. В итоге СПЖ мышей CBA увеличилась на 17,1% (до 25,4 мес). Медиана выживаемости увеличилась на 25,6% (до 26 мес) [20]. Однако ни одно животное контрольной группы не пережило 1000 дней (около 33 мес), в то время как при воздействии КФА указанный срок пережили 2 мыши. Самый высокий показатель выживаемости составил 1038 дней (34 мес 4 дня), что в пересчете на годы жизни человека соответствует 98 годам. При этом контрольные мыши в пересчете на людей прожили около 60 лет, опытные мыши – около 70.

Ранее в клинических исследованиях было получено увеличение показателей выживаемости больных распространенным раком желудка при воздействии КФА в составе комплексного лечения (операция + полихимиотерапия) [21]. У пациентов контрольной группы (n=46), получавших только основное

лечение, продолжительность жизни составила 5,9±0,9 мес. Применение КФА у больных основной группы (n=33) позволило повысить период выживаемости до 14,5±2,3 мес (p=0,00001). При этом разница между медианами выживаемости для основной (13,0±2,0) и контрольной (5,0±0,7) групп значима при ошибках выборок соответственно 17,05 и 14,44%.

При обсуждении полученных результатов следует отметить, что усиление экспрессии молекул лейкоцитарных интегринов LFA и Mac-1 на поверхности иммунных эффекторов может обеспечивать восстановление рецепторного взаимодействия с их лигандами – гистонеспецифическими молекулами адгезии на опухолевых клетках (ICAM-1,2). Регуляцию последних, в свою очередь, осуществляют гистоспецифические факторы адгезии (контактины). Воздействие КФА, вероятно, может устранять дефицит гистоспецифических факторов адгезии, нормализуя процессы пролиферации и дифференцировки клеток ткани-мишени, что приводит к снижению частоты возникновения спонтанных гепатом на 31%.

Повышение экспрессии LFA и Mac-1 также способствует накоплению лимфоцитов в патологическом очаге. При этом в клетки опухоли активно проникают факторы разрушения, в том числе протеиназы, лимфотоксины и реактивные интермедиаты кислорода, азота, водорода (OH, O_2, H_2O_2, NO). Также возможен несекреторный лизис опухолевых клеток при активации на них FasAPO1-антигена (рецептора, запускающего механизм апоптоза клетки). Все эти процессы могут иметь значение для восстановления иммунореактивности в отношении опухолевых клеток при новообразованиях [22, 23].

Снижение сывороточного уровня ИЛ6 и ИЛ10 способствует подавлению образования антител, экранирующих антигены опухолевых клеток, тем самым уменьшая защиту последних от разрушения иммунными эффекторами. Вместе с тем уменьшение сывороточного уровня ИЛ6 и ИЛ10, определенное параллельно с более высокой массой опытных животных в позднем онтогенезе, может негативно регулировать патогенез кахексии животных, снижая сывороточный уровень С-реактивного белка и предупреждая при этом расщепление мышечных белков [24, 25].

Также уменьшение содержания ИЛ6 сочетается с полноценным шерстным покровом животных опытной группы в результате стимуляции функциональной активности волосяных фолликулов при подавлении воспалительного процесса в кожном покрове [26].

Очевидно, иммуноадгезионные реакции имеют значение для подавления возникновения и прогрессии спонтанных гепатокарцином, а также, соответственно, повышения выживаемости и улучшения соматического состояния животных.

Сопоставляя полученные результаты по увеличению продолжительности жизни экспериментальных мышей с данными других исследователей, можно отметить их преимущество.

Так, антибиотик рапамицин, введенный в пищу скрещенным инбредным мышам (C57Bl/6×BALB/c), начиная с возраста 270 дней, приводил к увеличению выживаемости на 14% – у самок и на 9% – у самцов, замедляя рост опухолей, процессы старения, либо то и другое у мышей, предрасположенных к развитию опухолей. Известно, что рапамицин подавляет TOR-сигнальный путь, в том числе рапамицин-киназу, и увеличивает таким образом выживаемость беспозвоночных, включая дрожжи, нематоды и дрозофилы. При этом вес животных не снижается, если применять рапамицин и в среднем, и в позднем онтогенезе. Однако это вещество имеет побочные эффекты, являясь иммуносупрессором [27, 28]. Поэтому проводить испытания с рапамицином в качестве предполагаемого геропротектора на людях невозможно.

Таким образом, КФА – нетоксичный препарат широкого спектра действия, применяемый в раннем онтогенезе, увеличивал выживаемость мышей без снижения их веса и оказывал иммуномодулирующее действие, не обладая при этом побочными эффектами. Это отличает наши результаты от таковых с рапамицином.

В результате КФА, применяемый в раннем онтогенезе, увеличивал выживаемость мышей, сохраняя удовлетворительным соматический статус и двигательную активность животных. Очевидно, коррекция клинической симптоматики и иммунобиологических показателей у высокораковых мышей CBA определяется разносторонним характером действия КФА, а именно – его антимутагенной, антистрессорной, антиоксидантной, гормономодулирующей, противоопухолевой, иммуномодулирующей, в том числе адгезиогенной и интерфероногенной активностями, выявленными ранее [15, 29–31].

Профилактический эффект КФА в отношении опухолей может быть также обусловлен входящими в его состав соединениями фенольной природы (флавоноиды, фенологликозиды, тритерпеновые гликозиды). Учитывая, что в качестве узкобороздочных лигандов последние могут оказывать прямое или опосредованное действие на процессы репарации ДНК, проявляя антиканцерогенные эффекты, данные соединения могут быть эффективными в составе препаратов для профилактики рака [32, 33].

Заключение

Таким образом, повышение экспрессии лейкоцитарных интегринов LFA-1 и Mac-1 на эффекторах иммунитета, а также снижение сывороточного уровня цитокинов ИЛ6 и ИЛ10 при профилактическом воздействии нетоксичного КФА

может иметь значение для усиления цитолитических потенций иммунной системы в отношении опухолей. Инфильтрация спонтанных гепатокарцином лимфоцитами может способствовать усилению противоопухолевых реакций иммунитета, а также повышению продолжительности и качества жизни животных.

Учитывая профилактическое действие КФА в жидкой форме при развитии спонтанных гепатокарцином у мышей СВА, предрасположенных к развитию спонтанных гепатокарцином, его лечебный эффект при предраковом заболевании (лейкоплакии слизистой оболочки полости рта у людей), антимутагенные и антиоксидантные свойства, дальнейшие исследования препарата, содержащего соединения фенольной природы, могут быть перспективными при создании нетоксичных лекарств-геропротекторов для эффективной профилактики и лечения новообразований, возрастных патологий, а также для увеличения продолжительности жизни человека.

Воздействие КФА в раннем онтогенезе, включая завершающий период дифференцировки нормальной ткани печени, снижало уровень спонтанных гепатокарцином на 31%, увеличивало продолжительность жизни мышей-самцов высокораковой линии СВА на 17,1% и медиану выживаемости – на 25,6% по сравнению с таковой у контрольных животных. Лучшую выживаемость мышей-самцов линии СВА, получавших КФА профилактически, сопровождала удовлетворительная двигательная активность без признаков похудания и алопеций.

Коррекция экспрессии лейкоцитарных интегринов LFA-1 и Mac-1 на эффекторах иммунитета и сывороточного уровня цитокинов ИЛ6 и ИЛ10 при профилактическом воздействии нетоксичного КФА может иметь значение для повышения цитолитических потенций иммунной системы в отношении опухолей.

Инфильтрация спонтанных гепатокарцином лимфоцитами может способствовать усилению противоопухолевых реакций иммунитета, а также повышению продолжительности и качества жизни животных.

Учитывая профилактическое действие КФА в жидкой форме при развитии спонтанных гепатокарцином у высокораковых мышей СВА, его лечебный эффект при лейкоплакии слизистой оболочки полости рта у людей, антимутагенные и антиоксидантные свойства, дальнейшие исследования препарата, содержащего соединения фенольной природы (флавоноиды, тритерпеновые гликозиды и др.), могут быть перспективными при создании нетоксичных лекарств-геропротекторов для эффективной профилактики и лечения новообразований, возрастных патологий, а также для увеличения продолжительности жизни человека.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Работа поддержана грантами от Министерства промышленности, науки и технологий Российской Федерации.

Литература

1. Бочарова О.А. Адгезионная концепция в биологии злокачественного роста. Пат. физиол. и экспер. терапия. 2014; (2): 87–90.

2. Petrova Y.I., Schecterson L., Gumbiner B.M. Roles for E-cadherin cell surface regulation in cancer. Mol Biol Cell. 2016; 27 (21): 3233–44. DOI: 10.1091/mbc.E16-01-0058

3. Sumagin R., Prizant H., Lomakina E., Waugh R., Sarelius I. LFA-1 and Mac-1 define characteristically different intralumenal crawling and emigration patterns for monocytes and neutrophils in situ. J Immunol. 2010; 185 (11): 7057–66. DOI: 10.4049/jimmunol.1001638

4. Brady J., Carotta S., Thong R., Chan C. et al. The interactions of multiple cytokines control NK cell maturation. J. Immunol. 2010; 185 (11): 6679–88. DOI: 10.4049/jimmunol.0903354

5. Бочарова О.А., Модянова Е.А. Изменение межклеточных контактов гепатоцитов в онтогенезе у мышей инбредных линий с высокой и низкой частотой спонтанных гепатом. Онтогенез 1982; 13 (4): 427–29.

6. Maronpot R.R. Biological Basis of differential susceptibility to hepatocarcinogenesis among mouse strains. J Toxicol Pathol. 2009; 22 (1): 11–33. DOI: 10.1293/tox.22.11

7. Guo L., Song L., Wang Z. et al. Panaxydol inhibits the proliferation and induces the differentiation of human hepatocarcinoma cell line HepG2. Chem. Biol. Interact. 2009; 181 (1): 138–43. DOI: 10.1016/j.cbi.2009.04.015

8. Бочарова О.А., Серебрякова Р.В., Бодрова Н.Б. Профилактический эффект Rhodiola rosea на спонтанное опухолеобразование в печени на модели высокораковой линии мышей. Вестник РАМН. 1994; (5): 41–3.

9. Zhang H.M., Chen S.W., Xie C.G. Effects and mechanism of ShenQi compound recipe on inflammation marker in GK rats. Zhong Yao Cai 2006; 29 (3): 249–53.

10. Бочарова О.А., Лыженкова М.А., Куренная О.Н., Княжев В.А. Способ биологического контроля комплексного фитоадаптогена. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2003; 136 (12): 694–9.

11. Шейченко О.П., Бочарова О.А., Крапивкин Б.А., Уютова Е.В., Карпова Р.В., Казеев И.В., Бочаров Е.В., Быков В.А. Исследование комплексного фитоадаптогена методом ВЭЖХ. Вопр. биол. мед. фарм. химии. 2012; (10): 52–9.

12. Карпова Р.В., Шевченко В.Е., Бочаров Е.В., Шейченко О.П., Бочарова О.А., Кучеряну В.Г., Быков В.А. Возможности использования высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией для количественного и качественного определения биологически активных веществ женьшеня в фитоэкстрактах. Рос. биотер. журн. 2016; 15 (2): 36–46.

13. Куренная О.Н., Карпова Р.В., Бочарова О.А., Казеев И.В., Бочаров Е.В., Королев В.Г. Антимутагенез мультифитоадаптогена в клетках дрожжей-сахаромицетов. Генетика. 2013; 49 (12): 1364-9.

14. Пожарицкая М.М., Бочарова О.А., Чекалина Т.Л., Воронин В.Ф. Современные аспекты патогенеза и лечения лейкоплакии слизистой оболочки полости рта. Методическое пособие для врачей. М, 2004.

15. Чулкова С.В., Бочарова О.А., Клименков А.А., Карпова Р.В., Беневский А.И., Горожанская Э.Г. Возможности повышения эффективности комплексного лечения распространенного рака желудка фитоадаптогеном. Рос. биотер. журн. 2006; 5 (2): 85–92.

16. Хаиндрава В.Г., Козина Е.А., Кудрин В.С., Кучеряну В.Г., Клодт П.Д., Наркевич В.Б., Бочаров Е.В., Нанаев А.К., Крыжановский Г.Н., Раевский К.С., Угрюмов М.В. Экспериментальное моделирование клинической и преклинической стадий болезни Паркинсона. Бюлл. экспер. биол. и мед. 2010; 150 (11): 494-8.

17. Бочарова О.А., Бочаров Е.В., Карпова Р.В., Ильенко В.А., Казеев И.В., Барышников А.Ю. LFA-1, Mac-1 интегрины и IL-6, -10 цитокины у высокораковых мышей под воздействием фитоадаптогена. Бюлл. экспер. биол. и мед. 2014; 157 (2): 223-6.

18. Бочаров Е.В., Бочарова О.А., Соловьев Ю.Н., Карпова Р.В., Кучеряну В.Г. Морфологические исследования гепатокарцином мышей-самцов высокораковой линии СВА при воздействии фитоадаптогена. Бюл. экспер. биол. и мед. 2016; 161 (5): 674–7.

19. Бочарова О.А., Карпова Р.В., Бочаров Е.В., Соловьев Ю.Н. Воздействие фитоадаптогена на возникновение гепатом у высокораковой линии мышей СВА. Бюлл. экспер. биол. и мед. 2015; 159 (5): 615–7.

20. Бочаров Е.В., Карпова Р.В., Бочарова О.А., Кучеряну В.Г., Шпрах З.С. Продолжительность жизни и соматический статус высокораковых мышей при воздействии фитоадаптогена в раннем онтогенезе. Бюлл. экспер. биол. и мед. 2017; 163 (6): 755–8.

21. Бочарова О.А., Давыдов М.И., Клименков А.А., Барышников А.Ю., Карпова Р.В., Чулкова С.В., Горожанская Э.Г., Ильенко В.А. Перспективы применения фитоадаптогена в лечении распространенного рака желудка. Бюлл. экспер. биол. и мед. 2009; 148 (7): 96–9.

22. Kovalovich K., Li W., DeAngelis R. et al. Interleukin-6 protects against Fas-mediated death by establishing a critical level of anti-apoptotic hepatic proteins FLIP, Bcl-2 and Bcl-xl. J Biol Chem. 2001; 276 (28): 26605–13.

23. Narimatsu M., Maeda H., Itoh S. et al. Tissue-specific autoregulation of the STAT3 gene and its role in interleukin-6-induced survival signals in T-cell. Moll Cell Biol. 2001; 21 (19): 6615–25.

24. Deans D., Tan B., Ross J. et al. Cancer cachexia is associated with the IL10-1082 gene promoter polimorphism in patients with gastroesophageal malignancy. Am. J. Clin. Nutr. 2009; 89 (4): 1164–72.

25. Kim D., Oh S., Kwon H., Lee S. et al. Clinical significance of preoperative serum interleukin-6 and C-reactive protein level in operable gastric cancer. Cancer. 2009; 20 (9): 155–161. DOI: 10.1186/1471-2407-9-155.

26. Yu M., Kissling S., Freyschmidt-Paul P. et al. Interleukin-6 cytokine family member oncostain M is a hair-follicle-expressed factor with hair growth inhibitory properties. Exp Dermatol. 2008. Vol. 17; 1: 12–9.

27. Harrison D.E., Strong R., Sharp Z.D. et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. Nature 2009; 460 (7253): 392–5. DOI: 10.1038/nature08221. PMID: 19587680.

28. Miller R.A., Harrison D.E., Astle C.M. et al. Rapamycin, but not resveratrol or simvastatin, extends life span of genetically heterogeneous mice. J Gerontol A Biol Med Sci 2011; 66 (2): 191-201. DOI: 10.1093/gerona/glq178. PMID:20974732.

29. Бочарова О.А., Матвеев В.Б., Карпова Р.В., Аксенов А.А., Горожанская Э.Г., Чеботарев А.Н., Катосова Л.Д., Платонова В.И., Бочков Н.П. Коррекция клинических и иммунобиологических показателей у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы фитоадаптогеном. Бюлл. экспер. биол. и мед. 2006; 141 (5): 555–9.

30. Бочков Н.П., Бочарова О.А., Аксенов А.А., Горожанская Э.Г., Матвеев В.Б., Карпова Р.В., Катосова Л.Д., Косякова Н.В., Платонова В.И., Чеботарев А.Н. Частота хромосомных аберраций в лимфо-

цитах пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Медицинская генетика. 2005; 4 (1): 15–9.

31. Пожарицкая М.М., Бочарова О.А., Чекалина Т.Л., Воронин В.Ф. Современные аспекты патогенеза и лечения лейкоплакии слизистой оболочки полости рта. Методическое пособие для врачей. М, 2004.

32. Белицкий Г.А., Кирсанов К.И., Лесовая Е.А., Якубовская М.Г. Механизмы антиканцерогенного действия флавоноидов. Успехи молекулярной онкологии 2014; (1): 56–68.

33. Nekkanti S., Tokala R., Shankaraiah N. Targeting DNA minor groove by hybrid molecules as anticancer agents. // Curr Med Chem. 2017; 24 (26): 2887–907. DOI: 10.2174/0929867324666170523102730.