

КОРРИГИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ОРИГИНАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА БИОФЛАВОНОИДОВ ПРИ ЦИКЛОФОСФАН- ИНДУЦИРОВАННЫХ НАРУШЕНИЯХ ИММУНИТЕТА

**Гольдина И.А., Маркова Е.В., Орловская И.А., Топоркова Л.Б.,
Козлов В.А.**

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия*

Резюме. С целью исследования иммуномодулирующих свойств оригинального комплекса биофлавоноидов при циклофосфан-индуцированных нарушениях иммунитета были изучены морфометрические показатели тимуса и селезенки, количество лейкоцитов периферической крови, пролиферативная активность клеток лимфоидных органов, выраженность реакции гиперчувствительности замедленного типа к Т-зависимому антигену, а также дифференцировочная активность гемопоэтической стволовой клетки костного мозга экспериментальных животных на фоне циклофосфан-индуцированной иммуносупрессии после курсового введения им комплекса биофлавоноидов.

Суспензию комплекса биофлавоноидов принудительно вводили мышам-самцам (СВАхС57Bl/6) F1 12-14-недельного возраста из расчета 2 мг/мышь (80 мг/кг), *per os*, с помощью зонда в желудок, ежедневно в течение 14 суток. Цитостатическую иммуносупрессию воспроизводили однократным внутрибрюшинным введением животным циклофосфана. Пролиферативную активность клеток селезенки и тимуса определяли стандартным методом, при включении Н³-тимидина в 72-часовую культуру клеток. Клеточный иммунный ответ определяли по интенсивности развития реакции гиперчувствительности замедленного типа в ответ на введение эритроцитов барана. Количество гемопоэтических клеток-предшественников оценивали при культивировании клеток костного мозга в метилцеллюлозной среде.

В результате проведенных экспериментов было показано, что на фоне курсового введения комплекса биофлавоноидов супрессивные эффекты циклофосфана нивелировались в отношении абсолютной и относительной массы лимфоидных органов и количества лейкоцитов периферической крови. При этом продемонстрировано снижение супрессивного влияния циклофосфана на спонтанную пролиферативную активность клеток селезенки, митоген-индуцированную пролиферацию тимоцитов и спленоцитов, интенсивность реакции гиперчувствительности замедленного типа, значения которых соответствовали таковым у интактных животных. У животных после курсового введения комплекса биофлавоноидов выявлено также увеличение количества ранних гемопоэтических клеток-предшественников.

Установленное в настоящем исследовании нивелирование супрессивного влияния циклофосфана на клеточный иммунный ответ, пролиферативную активность клеток иммунной системы, а также стимуляция функциональной активности гемопоэтической стволовой клетки, свидетельствуют о су-

Адрес для переписки:

*Гольдина Ирина Александровна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (905) 936-88-80.
E-mail: igoldina@mail.ru*

Address for correspondence:

*Goldina Irina A.
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
630099, Russian Federation, Novosibirsk,
Yadrintsevskaya str., 14.
Phone: 7 (905) 936-88-80.
E-mail: igoldina@mail.ru*

Образец цитирования:

*И.А. Гольдина, Е.В. Маркова, И.А. Орловская,
Л.Б. Топоркова, В.А. Козлов «Корректирующие
эффекты оригинального комплекса биофлавоноидов
при циклофосфан-индуцированных нарушениях
иммунитета» // Медицинская иммунология, 2020.
Т. 22, № 6. С. 1111-1120.
doi: 10.15789/1563-0625-CEO-2072*

© Гольдина И.А. и соавт., 2020

For citation:

*I.A. Goldina, E.V. Markova, I.A. Orlovskaya, L.B. Toporkova,
V.A. Kozlov "Corrective effects of original bioflavonoid
complex in the cyclophosphamide-induced immunity
disorders", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2020, Vol. 22, no. 6, pp. 1111-1120.
doi: 10.15789/1563-0625-CEO-2072*

DOI: 10.15789/1563-0625-CEO-2072

щественном иммуно-гемопозэмодулирующем потенциале оригинального комплекса биофлавоноидов и является экспериментальным доказательством перспективности его использования в качестве адъювантного средства при лечении больных онкологического профиля.

Ключевые слова: биофлавоноиды, стволовые кроветворные клетки, иммунные клетки, пролиферативная активность, иммунный ответ, циклофосфан, иммуносупрессия

CORRECTIVE EFFECTS OF ORIGINAL BIOFLAVONOID COMPLEX IN THE CYCLOPHOSPHAMIDE-INDUCED IMMUNITY DISORDERS

Goldina I.A., Markova E.V., Orlovskaya I.A., Toporkova L.B., Kozlov V.A.

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. Our aim was to evaluate immunomodulatory properties of an original bioflavonoid complex in experimental immune disturbances induced by cyclophosphamide (Cy). We have studied morphometric indexes of thymus and spleen, as well as blood leukocyte counts, cell proliferative activity in lymphoid organs, delayed hypersensitivity responses to T cell-dependent antigen, along with differentiation activity of bone marrow stem cells in experimental animals during Cy-induced immune suppression after a course of bioflavonoid treatment.

Suspension of the bioflavonoid complex was introduced to the male mice (CBAx57Bl/6)F1 aged 12-14 weeks at a daily dose of 2 mg/animal (80 mg/kg), *per os*, using gastric catheter, over 14 days. Cytostatic immunosuppression was produced by a single intraperitoneal Cy injection. Proliferative activity of spleen and thymic cells was determined by standard method with H³-thymidine incorporation in the 72-h cell culture. Cellular immune response was assayed by the degree of delayed-type hypersensitivity development in response to sheep erythrocytes. The number of hematopoietic progenitors was evaluated by culturing bone marrow cells in methylcellulose-based medium.

The experiments have shown mitigation of immunosuppressive effects induced by Cy, in the course of bioflavonoid complex treatment, with respect to absolute and relative mass of lymphoid organs and leukocyte numbers in peripheral blood. Moreover, we have demonstrated decreased effects of Cy treatment upon the spontaneous activity of spleen cells, mitogen-induced thymocyte and splenocyte proliferation, intensity of delayed-type hypersensitivity response that reached the values of intact animals. Following the course of bioflavonoids, we have revealed an increase in early hematopoietic progenitors. Alleviation of Cy-induced suppressive effects upon cellular immune response, proliferation rates of immune cells, as well as stimulation of hematopoietic stem cell functions suggest a sufficient capacity of the original bioflavonoid complex for modulation of immunity and hematopoiesis, thus presenting experimental proofs for its potential usage as an adjuvant treatment of the patients with malignant diseases.

Keywords: bioflavonoids, hematopoietic stem cells, immune cells, proliferative activity, immune response, cyclophosphamide, immune suppression

Работа выполнена по теме из Плана НИР НИИФКИ, № гос. регистрации 01201356998.

Введение

Современные средства и методы химиотерапии онкологических заболеваний, характеризующихся неконтролируемой пролиферацией и метастазированием аномальных клеток, обладают серьезными побочными эффектами, значительно осложняющими процесс лечения. Наиболее действенными считаются те, которые способны не только подавлять рост, предотвращать прогрес-

сирование и метастазирование опухоли, но и минимально токсичные для нормальных нетрансформированных клеток. Некоторые природные соединения, в частности биофлавоноиды, обладают противоопухолевыми свойствами, реализующимися как непосредственно, так и адъювантно, в сочетании со стандартной противоопухолевой терапией [7, 26, 30]. Наиболее выражены данные свойства у антоцианов, каротиноидов, куркуминоидов, флавонолов, изофлавонов. У биофлавоноидов выявлены также иммуномодулирующие эффекты, такие как ингибирование миелоидных клеток-супрессоров, активация естественных

киллеров, цитолитических Т-клеток и синтеза $IFN\gamma$, установленные на опухолевых клеточных линиях, на моделях опухолевого роста у животных, а также у онкологических больных, что позволило использовать эти соединения в качестве иммуномодуляторов в терапии онкологических заболеваний [19, 29, 32, 41, 42].

Известно, что опухолевые клетки и компоненты их микроокружения используют различные стратегии, нацеленные на избегание или редактирование иммунного надзора [38]. Клеточные и молекулярные механизмы «ускользания» от противоопухолевого иммунного ответа являются негативным фактором, снижающим эффективность терапии злокачественных опухолей. Так, низкий ответ на иммунотерапию отчасти обусловлен нарушением ступенчатого процесса примирования Т-лимфоцитов дендритными клетками. Кроме того, противоопухолевый ответ цитотоксических Т-клеток нивелируется фиброзом, а также рядом других влияний со стороны иммуносупрессивного микроокружения [10, 33, 34]. Химиотерапевтические препараты также вызывают глубокую дисфункцию иммунной системы [31]. Поэтому исследование разнонаправленной биологической активности биофлавоноидов пищевых растений в последние годы открывает широкие перспективы для выработки эффективных схем адъювантной терапии в онкологии с использованием иммуномодулирующих свойств этих продуктов функционального питания.

Биофлавоноиды составляют разнообразную группу полифенольных соединений, вторичных клеточных метаболитов растений, где они служат мессенджерами химических сигналов и выполняют ключевую роль в регуляции роста, развития и репродукции, обмена веществ, защите от ультрафиолетового излучения и различных патогенов [35]. Растительные полифенолы в организме человека способны действовать как модификаторы биологического ответа, поддерживая функцию иммунной системы, а также защищая живые клетки от повреждения свободными радикалами [5, 16, 36]. Противоопухолевые эффекты растительных полифенолов являются мультимодальными и сложными. Так, для данных соединений характерно онкопротекторное и лечебное противоопухолевое действие: ингибирование пролиферации опухолевых клеток, подавление ангиогенеза, метастазирования и воспалительного процесса в зонах опухолевого роста, активация антиоксидантной защиты, стимуляция противоопухолевого иммунитета, воздействие на эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов, а также способность воздействовать на самые ранние этапы иммунопоза и онкогенеза [1, 2, 13, 21].

Известно, что гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) костного мозга обеспечивают го-

меостатический гемопоэз в течение жизни, а также его регенерацию после миелоабляции [15, 37]. Повышение функциональной активности ГСК является одним из эффективных способов коррекции побочных эффектов химиотерапии в онкологии. Ранее были установлены эффекты куркумина, представителя семейства куркуминоидов, в отношении стимуляции гемопоэза [20].

Учитывая вышеизложенное, исследование эффектов сочетания различных биофлавоноидов, обладающих иммуномодулирующими, противоопухолевыми и химиопротекторными свойствами представляет несомненную актуальность.

Целью настоящего исследования было изучение иммуномодулирующих свойств оригинального комплекса биофлавоноидов при циклофосфан-индуцированных нарушениях иммунитета.

Материалы и методы

В исследованиях был использован оригинальный комплекс биофлавоноидов (КБ), включающий экстракт корня куркумы – 12% от общей массы (содержание куркумина не менее 95%), экстракт черного перца – 0,2% (содержание пиперина не менее 95%), экстракт сои – 30% (содержание изофлавонов не менее 40%), экстракт листьев зеленого чая – 20% (содержание катехинов не менее 40%), экстракт красного корня – 5% (содержание катехинов и сапонинов не менее 25%), экстракт солодки – 2% (содержание глицирризиновой кислоты не менее 40%), экстракт листьев облепихи – 25,6%, арабиногалактан – 5%, цинк 0,2% [6].

Исследования проводили на здоровых половозрелых мышах (СВАхС57Bl/6)F1, самцах, 12-14-недельного возраста, массой тела 22-25 г, полученных из питомника НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН (г. Томск). Животные содержались в условиях вивария НИИФКИ, на стандартном рационе питания, при естественном световом режиме, свободном доступе к воде и пище. Все манипуляции выполнялись в первой половине суток, в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986). Эксперименты проводили в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» и «Руководством по экспериментальному (доклиническому) исследованию новых фармакологических веществ» (Москва, 2005). По окончании экспериментов животных декапитировали, соблюдая «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных». Суспензию КБ принудительно вводили per os при помощи зонда в желудок экспериментальным животным из расчета

2 мг/мышь (80 мг/кг), ежедневно в течение 14 суток. Контрольной группе животных в аналогичном режиме и соответствующей дозе вводили растворитель — питьевую воду.

Цитостатическая иммуносупрессия воспроизводилась введением животным циклофосфана (ЦФ), (Бакстер Онкология, ГмбХ, Германия), внутривенно, однократно, в 0,5 мл 0,9% NaCl на 14-е сутки после начала введения КБ, в дозе 250 мг/кг, определенной в серии предварительных экспериментов. Через 72 часа после введения ЦФ подсчитывали количество лейкоцитов периферической крови, оценивали морфометрические параметры лимфоидных органов, функциональную активность их клеток, а также выраженность Т-клеточного иммунного ответа.

Пролиферативную активность клеток селезенки и тимуса определяли стандартным методом, по включению Н³тимидина в 72-часовую культуру клеток. Для этого клетки культивировали в среде RPMI-1640, содержащей 10% эмбриональной сыворотки телят, 10 мМ Нерес — буфера, 4×10^{-5} М 2-меркаптоэтанол, 2 Мм L-глутамин, 40 мкг/мл гентамицина. Для индукции поликлональной активации клеток использовали Т-клеточный митоген (ConA), субоптимальная концентрация которого (1 мкг/мл) была определена в серии предварительных экспериментов.

Выраженность клеточного иммунного ответа к эритроцитам барана определяли по интенсивности развития реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). ЦФ вводили через 48 часов после инъекции сенсибилизирующей дозы антигена (0,5% эритроциты барана в 0,5 мл среды RPMI — 1640). Через 96 часов после сенсибилизирующей вводили разрешающую дозу антигена (50% эритроциты барана в 0,05 мл среды RPMI — 1640) под подошвенный апоневроз правой задней конечности. В контралатеральную конечность вводили растворитель — среду RPMI — 1640. Учет реакции проводили через 24 часа после введения разрешающей дозы антигена, по показателям величины отека правой и левой (позитивно-контрольной) конечности животного. Индекс реакции (ИР) определяли по формуле $ИР = (P. \text{ Опыт, мм} - P. \text{ контроль, мм}) / P. \text{ контроль, мм}$, и выражали в процентах.

Количество гемопоэтических предшественников оценивалось на 15-е сутки от начала кормления животных биофлавоноидами. Костный мозг из бедренных костей, пулированный от 3 животных каждой группы в стерильных условиях, вымывали средой RPMI-1640 с добавлением 10% объема фетальной коровьей сыворотки, и культивировали в 24-луночных планшетах в концентрации 50×10^3 /мл в метилцеллюлозной среде М 3434 в течение 14 суток в CO₂ инкубаторе при 37 °С и содержании в атмосфере 5% CO₂. По окончании культивирования подсчитывали

количество гранулоцитарно-макрофагальных (КОЕ-ГМ), эритроидных (БОЕ-Э — ранних бурстобразующих и КОЕ-Э — поздних эритропоэтинзависимых колониеобразующих единиц), смешанных колоний (КОЕ-ГЭММ, гранулоцитарно-эритроидно-макрофагально-мегакариоцитарных колониеобразующих единиц), а также общее количество колониеобразующих единиц (КОЕ) на 100 000 клеток костного мозга.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью коммерческого пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США), непараметрического критерия Манна–Уитни. Результаты представляли в виде медианы и интервала между 1-м и 4-м квартилем — Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Данные, полученные при исследовании влияния КБ на показатели массы и количества клеток тимуса и селезенки мышей, обработанных ЦФ, представлены в таблице 1.

Было установлено, что введение ЦФ сопровождалось увеличением абсолютной и относительной массы селезенки и уменьшением данных показателей тимуса. Воздействие КБ не приводило к изменению массы тимуса и селезенки интактных животных. Однако введение КБ на фоне ЦФ нивелировало его действие в отношении указанных показателей как тимуса, так и селезенки.

При исследовании влияния КБ на количество лейкоцитов периферической крови животных, в том числе и на фоне ЦФ, были получены данные, представленные в таблице 2.

Курсовое введение КБ интактным мышам не оказывало существенного влияния на исследуемый показатель. Введение ЦФ приводило к значительному снижению количества лейкоцитов периферической крови. В группе животных, которым вводили ЦФ на фоне КБ, данный показатель не отличался от соответствующих значений у интактных животных.

Результаты исследования пролиферативной активности клеток лимфоидных органов под действием КБ представлены в таблице 3.

Полученные данные свидетельствуют о том, что воздействие КБ на фоне ЦФ приводило к менее выраженному снижению спонтанной пролиферации клеток селезенки, а также митоген-индуцированной пролиферации клеток тимуса и селезенки, по сравнению с пролиферативной активностью клеток этих органов под действием ЦФ.

При исследовании действия КБ на формирование клеточного иммунного ответа, в том числе после обработки животных ЦФ, были получены следующие результаты (табл. 4).

Как следует из данных, представленных в таблице 4, обработка мышей ЦФ сопровождается

ТАБЛИЦА 1. МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТИМУСА И СЕЛЕЗЕНКИ МЫШЕЙ (СВАхС57В1/6)F1 ПОСЛЕ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ КОМПЛЕКСА БИОФЛАВОНОИДОВ, Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. (CBAxС57В1/6)F1 MICE THYMUS AND SPLEEN MORPHOMETRIC PARAMETERS AFTER THE BIOFLAVONOID COMPLEX COURSE INTRODUCTION, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Группы животных Groups of animals	Масса тела животного, г Animal's body mass, g	Масса тимуса, г Thymus mass, g		Масса селезенки, г Spleen mass, g	
		Абсолютная Absolute	Относительная Relative	Абсолютная Absolute	Относительная Relative
1. Контроль (вода) Control (water)	22,4 (20,1-23,7)	0,07 (0,06-0,08)	0,00313 (0,00276-0,00356)	0,10 (0,09-0,12)	0,00446 (0,00299-0,00512)
2. КБ Bioflavonoids complex	22,3 (19,2-23,9)	0,07 (0,07-0,08)	0,00314 (0,00251-0,00393)	0,12 (0,10-0,14)	0,00538 (0,00388-0,00618)
3. ЦФ Cyclophosphamide	21,9 (19,1-22,9)	0,04* (0,03-0,05)	0,00183 (0,00147-0,00220)*	0,26* (0,24-0,31)	0,01187 (0,00960-0,01219)*
4. ЦФ + КБ Cyclophosphamide + bioflavonoids complex	22,6 (18,3-23,1)	0,06*.# (0,050-0,065)	0,00235 (0,00206-0,00263)*.#	0,19*.# (0,15-0,22)	0,00840 (0,00657-0,00998)*

Примечание. n = 15 в каждой группе; * – p < 0,05, по сравнению с группой 1; # – p < 0,05, по сравнению с группой 3 (U-критерий Манна-Уитни).

Note. n = 15 in each group; *, p < 0,05, compared to the group 1; #, p < 0,05, compared to the group 3 (Mann-Whitney U test).

ТАБЛИЦА 2. КОЛИЧЕСТВО ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ МЫШЕЙ (СВАхС57В1/6)F1 ПОСЛЕ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ КОМПЛЕКСА БИОФЛАВОНОИДОВ, Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. (CBAxС57В1/6)F1 MICE PERIPHERAL BLOOD LEUCOCYTES QUANTITY AFTER THE BIOFLAVONOID COMPLEX COURSE INTRODUCTION, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Группы животных Groups of animals	Количество лейкоцитов, 10 ⁹ /л Leucocytes quantity, 10 ⁹ /l
1. Контроль (вода) Control (water)	13,9 (10,2-18,1)
2. КБ Bioflavonoids complex	12,4 (10,3-16,8)
3. ЦФ Cyclophosphamide	2,01 (1,45-2,94)*
4. ЦФ + КБ Cyclophosphamide + bioflavonoids complex	10,1 (7,6-13,5)#

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

снижением выраженности реакции ГЗТ у животных; введение КБ интактным мышам приводит к увеличению данного показателя; воздействие КБ у животных с ЦФ-индуцированной иммуносупрессией повышает выраженность реакции ГЗТ до уровня, соответствующего таковому у интактных животных.

При исследовании дифференцировочной активности ГСК костного мозга у мышей на 15-й день после завершения курсового введения КБ

выявлено достоверное увеличение количества КОЕ-ГЭММ в костном мозге животных, получавших КБ, что может свидетельствовать о повышении функциональной активности ранних гемопоэтических клеток-предшественников. Количество более поздних гемопоэтических предшественников оставалось на уровне контроля. Полученные результаты представлены в таблице 5.

ТАБЛИЦА 3. ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНОВ МЫШЕЙ (CBAxС57В1/6)F1 ПОСЛЕ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ КОМПЛЕКСА БИОФЛАВОНОИДОВ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 3. CELL'S PROLIFERATIVE ACTIVITY OF (CBAxС57В1/6)F1 MICE LYMPHOID ORGANS AFTER THE BIOFLAVONOID COMPLEX COURSE INTRODUCTION, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Группы животных Groups of animals	Спонтанная пролиферация, имп/мин Spontaneous proliferation, imp/min		ConA-индуцированная пролиферация, имп/мин ConA-induced proliferation, imp/min	
	Тимус Thymus	Селезенка Spleen	Тимус Thymus	Селезенка Spleen
1. Контроль (вода) Control (water)	1553 (1226-1811)	2842 (2194-3528)	1451 (1116-1922)	2533 (1997-2987)
2. КБ Bioflavonoids complex	1621 (1174-1943)	2503 (1967-3417)	1649 (1214-2062)	2860 (2171-3265)
3. ЦФ Cyclophosphamide	320 (127-563)*	513 (291-692)*	395 (187-456)*	258 (164-398)*
4. ЦФ + КБ Cyclophosphamide + bioflavonoids complex	618 (452-945)	1360 (925-1782)*.#	753 (528-1094)*, #	1920 (1312-2565)*.#

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

ТАБЛИЦА 4. ВЫРАЖЕННОСТЬ РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА МЫШЕЙ (CBAxС57В1/6) F1 ПОСЛЕ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ КОМПЛЕКСА БИОФЛАВОНОИДОВ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 4. DELAYED-TYPE HYPERSENSITIVITY REACTION SEVERITY IN (CBAxС57В1/6)F1 MICE AFTER THE BIOFLAVONOID COMPLEX COURSE INTRODUCTION, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Группы животных Groups of animals	Контроль (вода) Control (water)	КБ Bioflavonoids complex	ЦФ Cyclophosphamide	ЦФ + КБ Cyclophosphamide + bioflavonoids complex
Выраженность реакции гиперчувствительности Delayed-type hypersensitivity reaction (%)	33,0 (28,0-41,0)	58,0 (52,0-60,0)*	16,5 (15,0-20,0)*	37,5 (35,0-46,0)#

ТАБЛИЦА 5. КОЛОНИЕОБРАЗУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА МЫШЕЙ (CBAxС57В1/6)F1 ПОСЛЕ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ КОМПЛЕКСА БИОФЛАВОНОИДОВ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 5. (CBAxС57В1/6)F1 MICE HEMOPOIETIC BONE MARROW STEM CELLS COLONY-FORMING ACTIVITY AFTER THE BIOFLAVONOID COMPLEX COURSE INTRODUCTION, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Группы животных Groups of animals	Интактные (контроль) Intact (control)	Комплекс биофлавоноидов Bioflavonoids complex
1. Эритроидные (КОЕ-Э + БОЕ-Э) Erythroid (CFU-E + BFU-E)	730 (600-1520)	610 (480-780)
2. КОЕ-Э CFU-E	110 (100-300)	150 (120-180)
3. КОЕ-ГМ CFU-GM	240 (80-260)	200 (200-220)
4. КОЕ-ГЭММ CFU-GEMM	40 (20-40)	50 (40-80)*
5. КОЕ CFU	1090 (840-1740)	840 (760-980)

Примечание. n = 6 в каждой группе; * – p < 0,05 по сравнению с контрольной группой (U-критерий Манна–Уитни).

Note. n = 6 in each group; *, p < 0.05, compared to the control group (Mann–Whitney U test).

Обсуждение

Биологически активные полифенольные соединения растений — биофлавоноиды, обладают широким спектром биологических свойств и эффективны в защите от окислительного стресса, регуляции липидного и углеводного обмена, коррекции ряда аспектов патогенеза заболеваний нервной системы и психики, воспалительных и онкологических заболеваний [3, 4, 5, 25, 28, 29]. Но некоторые полифенольные соединения, например куркумин, характеризуются низкой биодоступностью за счет высокого системного метаболизма и низкой растворимости в воде [8, 11]. Поэтому комбинации полифенолов часто более эффективны, чем отдельные компоненты, благодаря реципрокным взаимодействиям между компонентами, повышающими их биодоступность [12]. Кроме того, плейотропность биологических эффектов различных полифенольных соединений создает условия для большей эффективности их сочетанного применения, по сравнению с использованием изолированных веществ. Согласно данным литературы, ряд биофлавоноидов, входящих в состав КБ, обладает иммуно- и гемопоземодулирующими свойствами, что и позволило нам предположить возможность использования КБ в качестве гемо- и иммуномодулятора, в том числе и при иммунодепрессии, индуцированной ЦФ.

Известно, что куркума, получаемая из корневищ растения порядка имбирных *Curcuma Longa L.*, рассматривается как одна из наиболее активных антиканцерогенных специй, благодаря высокому содержанию полифенолов семейства куркуминоидов, в частности преобладающего среди них куркумина. Одним из аспектов иммуномодулирующих свойств куркумина является усиление дифференцировки Т-лимфоцитов в Th I типа, продуцирующие $IFN\gamma$, IL-1, IL-6, TNF α , что способствует повышению выживаемости ГСК и активации противоопухолевого иммунитета [20, 42]. Повышение функциональной активности ГСК костного мозга под действием куркумина также установлено в ряде других исследований. Так, обработка клеток костного мозга куркумином увеличивала их выживаемость и пролиферативную активность [9]. Куркумин модулировал экспрессию молекул, ответственных за выживаемость клеток — Bcl2, p53, каспазо-активированной ДНКзы и p53-регулируемого модулятора апоптоза, наряду с повышением экспрессии генов рецепторов M-CSF и GM-CSF, что сопровождалось усилением моноцитарно-макрофагальной дифференцировки ГСК.

Для проантоцианидинов облепихи, входящих в состав КБ, также характерны, наряду с антиоксидантной и цитопротекторной активностью, гемопоземодулирующие свойства — способность к мобилизации в кровяное русло стволовых клеток

различных типов — CD45^{dim} CD34⁺CD309⁻ клеток-предшественников, CD45⁻CD31⁺CD309⁺ эндотелиальных стволовых клеток и CD45⁻CD90⁺ лимфоцитоподобных мезенхимальных стволовых клеток [18].

Иммуномодулирующие свойства выявлены и у других компонентов КБ. Например, для изофлавонов сои характерна высокая антиоксидантная активность — способность связывать свободные радикалы кислорода, а также противовоспалительные свойства, в частности за счет снижения уровня IL-18 [24]. Эпигаллокатехин-галлат зеленого чая обладает иммуномодулирующими свойствами посредством регуляции PI3K/AKT сигнального пути [14]. Гетерополисахариды красного корня обладают антиоксидантными свойствами — связывают 1,1-дифенил-2-пикрилгидразил-, гидроксил- и супероксидрадикалы [40], а также иммуномодулирующими свойствами [39]. Арабиногалактан, полисахарид из древесины лиственницы сибирской, усиливает иммунный ответ благодаря способности стимулировать активность естественных киллеров, макрофагов и секреции провоспалительных цитокинов [17].

Цинк, присутствующий в КБ наряду с биофлавоноидами, модулирует иммунный ответ и обладает антиоксидантной и противовоспалительной активностью [22]. Глицерризиновая кислота, пентациклический тритерпеноид, активный компонент корня солодки и пиперин, алкалоид черного перца, наряду с присущей данным соединениям собственной биологической активностью, способны повышать биодоступность куркумина, катехинов и других полифенолов при их совместном применении. Глицерризиновая кислота обладает антиоксидантными, противовоспалительными, противоаллергическими свойствами, усиливает иммуномодулирующие, противовирусные, противовоспалительные, антиоксидантные, антитоксические и гепатопротекторные свойства куркумина [23]. Пиперин, наряду с антиоксидантными, антитоксическими, противоопухолевыми свойствами, не только увеличивает биодоступность куркумина, ингибируя его глюкуронирование и увеличивая транспортирование в плазму, способствуя таким образом увеличению его биодоступности, но и повышает антиканцерогенные свойства данного куркуминоида [12, 27].

Ранее нами также были показаны гемо- и иммуномодулирующие свойства некоторых биофлавоноидов, входящих в состав КБ [1, 5, 28].

Учитывая потенциальные иммуно- и гемопоземодулирующие свойства оригинального КБ, мы исследовали параметры иммунитета у интактных мышей и у животных с циклофосфан-индуцированной иммуносупрессией. В результате проведенных экспериментов было выявлено, что эф-

фекты ЦФ на фоне введения КБ нивелировались в отношении абсолютной и относительной массы тимуса и селезенки; при этом не наблюдалось снижения количества лейкоцитов периферической крови у животных, которым вводили ЦФ на фоне КБ. Мы выявили также снижение супрессивного влияния ЦФ на спонтанную пролиферативную активность клеток селезенки, митоген-индуцированную пролиферацию тимоцитов и спленоцитов, интенсивность реакции ГЗТ, значения которых у мышей после введения ЦФ на фоне КБ соответствовали таковым у интактных животных. Кроме того, обнаруженное в данном исследовании увеличение количества КОЕ-ГЭММ под влиянием КБ свидетельствовало о его способности повышать функциональную активность ранних гемопоэтических предшественников.

Продемонстрированные в данном исследовании иммуно- и гемопоэз модулирующие свой-

ства оригинального КБ обусловлены, по всей видимости, как самостоятельными свойствами отдельных биофлавоноидов, так и их вероятным кумулятивным эффектом, а также увеличением биодоступности биологически активных компонентов в составе комплекса.

Таким образом, установленное в настоящем исследовании нивелирование супрессивного влияния ЦФ на клеточный иммунный ответ, пролиферативную активность клеток иммунной системы, а также стимуляция функциональной активности гемопоэтической стволовой клетки, свидетельствуют о существенном иммуно-гемопоэз модулирующем потенциале оригинального КБ и являются экспериментальным доказательством перспективности его использования в качестве адьювантного средства при лечении больных онкологического профиля.

Список литературы / References

1. Гайдуль К.В., Гольдина И.А., Сафронова И.В. Исследование морфометрических параметров органов иммунной системы под действием нутрицевтика эпигеном-направленного действия на фоне экспериментальной гемодепрессии // *Здоровье и образование в XXI веке*, 2018. Т. 20, № 10. С. 10-13. [Gaidul K.V., Goldina I.A., Safronova I.V. Investigation of the morphometric parameters of immune system organs at experimental hemodpression under the influence of nutraceutical with epigenome-directed action. *Zdorovye i obrazovanie v XXI veke = Health and Education Millenium*, 2018, Vol. 20, no. 10, pp. 10-13. (In Russ.)]
2. Гольдина И.А., Гайдуль К.В. Биологическая активность и терапевтические свойства *Curcuma Longa L.* (обзор литературы) // *Вестник НГУ*, 2015. № 1. С. 141-149. [Goldina I.A., Gaidul K.V. Biological activity and therapeutic properties of *Curcuma Longa L.* (Review). *Vestnik NGU = Bulletin of NSU*, 2015, no. 1, pp. 141-149. (In Russ.)]
3. Гольдина И.А., Маркова Е.В., Гольдин Б.Г., Княжева М.А., Гайдуль К.В. Протекторные свойства экстракта куркумы при этанол-индуцированных нарушениях поведения // *Саратовский научно-медицинский журнал*, 2017. Т. 13, № 1. С. 131-135. [Goldina I.A., Markova E.V., Goldin B.G., Knyazheva M.A., Gaidul K.V. The turmeric protective properties at ethanol-induced behavioral disorders. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Medical Journal*, 2017, Vol. 13, no. 1, pp. 131-135. (In Russ.)]
4. Любимов Г.Ю., Гольдина И.А., Гришина Л.В., Гайдуль К.В. Влияние масляного экстракта *Curcuma Longa L.* на рост карциномы легких Льюис в эксперименте // *Российский иммунологический журнал*, 2014. Т. 8 (17), № 3. С. 702-704. [Lubimov G.Yu., Goldina I.A., Grishina L.V., Gaidul K.V. The influence of *Curcuma Longa L.* oil extract on the Lewis lung carcinoma growth in the experiment. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2014, Vol. 8 (17), no. 3, pp. 702-704. (In Russ.)]
5. Маркова Е.В., Гольдина И.А., Савкин И.В. Биофлавоноиды при нейроиммунной патологии: механизмы действия и терапевтические эффекты. Красноярск: Научно-инновационный центр, 2019. 158 с. [Markova E.V., Goldina I.A., Savkin I.V. Bioflavonoids in neuroimmune pathology: mechanisms of action, therapeutic effects]. *Krasnoyarsk: Research and Innovation Center*, 2019. 158 p.
6. Нутрицевтическая композиция / Гайдуль К.В., Корнилов С.И. Патент на изобретение № 2654868. Изобретения и полезные модели. Официальный бюллетень федеральной службы по интеллектуальной собственности № 15 – 2018, 21.05.2018-27.05.2018. [Nutraceutical composition / Gaidul K.V., Kornilov S.I. Patent No. 2654868. Inventios and utility models. Official Bullenin of the Intellectual publicity № 15 – 2018, 21.05.2018-27.05.2018].
7. Сафронова И.В., Гольдина И.А., Гайдуль К.В., Козлов В.А. Содержание и фармакологические свойства биологически активных компонентов ежевики // *Инновации и продовольственная безопасность*, 2017. № 4 (18). С. 96-106. [Safronova I.V., Goldina I.A., Gaidul K.V., Kozlov V.A. Content and pharmacological properties of the biologically active blackberry compounds. *Innovatsii i prodovolstvennaya bezopasnost = Innovations and Food Safety*, 2017, no. 4 (18), pp. 96-106. (In Russ.)]
8. Anand P., Kunnumakkara A.B., Newman R.A., Aggarwal B.B. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol. Pharm.*, 2007, Vol. 4, pp. 807-818.
9. Attari F., Zahmatkesh M., Aligholi H., Mehr S.E., Sharifzadeh M., Gorji A., Mokhtari T., Khaksarian M., Hassanzadeh G. Curcumin as a double-edged sword for stem cells: dose, time and cell type-specific responses to curcumin. *Daru*, 2015, Vol. 23, no. 1, 33. doi: 10.1186/s40199-015-0115-8.

10. Barilla R.M., Diskin B., Caso R.C., Lee K.B., Mohan N., Buttar C., Adam S., Sekendiz Z., Wang J., Salas R.D., Cassini M.F., Karlen J., Sundberg B., Akbar H., Levchenko D., Gakhil I., Gutierrez J., Wang W., Hundeyin M., Torres-Hernandez A., Leinwand J., Kurz E., Rossi J.A.K., Mishra A., Liria M., Sanchez G., Panta J., Loke P., Aykut B., Miller G. Specialized dendritic cells induce tumor-promoting IL-10⁺IL-17⁺ FoxP3^{neg} regulatory CD4⁺ T cells in pancreatic carcinoma. *Nat. Commun.*, 2019, Vol. 10, no. 1, 1424. doi: 10.1038/s41467-019-09416-2.
11. Berginc K., Trontelj J., Basnet N.S., Kristl A. Physiological barriers to the oral delivery of curcumin. *Pharmazie*, 2012, Vol. 67, no. 6, pp. 518-524.
12. Bolat Z.B., Islek Z., Demir B.N., Yilmaz E.N., Sahin F., Ucisik M.H. Curcumin- and piperine-loaded emulsomes as combinational treatment approach enhance the anticancer activity of curcumin on HCT116 colorectal cancer model. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 2020, Vol. 8, 50. doi: 10.3389/fbioe.2020.00050.
13. Chang L.-C., Yu Y.-L. Dietary components as epigenetic-regulating agent against cancer. *BioMedicine*, 2016, Vol. 6, pp. 9-16.
14. Chen G., He L., Zhang P., Zhang J., Mei X., Wang D., Zhang Y., Ren X., Chen Z. Encapsulation of green tea polyphenol nanospheres in PVA/alginate hydrogel for promoting wound healing of diabetic rats by regulating PI3K/AKT pathway. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol.*, 2020, Vol. 110, 110686. doi: 10.1016/j.msec.2020.110686.
15. Chen X., Wang J., Fu Z., Zhu B., Wang J., Guan S., Hua Z. Curcumin activates DNA repair pathway in bone marrow to improve carboplatin-induced myelosuppression. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, no. 1, 17724. doi: 10.1038/s41598-017-16436-9.
16. Ding S., Jiang H., Fang J. Regulation of Immune Function by Polyphenols. *J. Immunol. Res.*, 2018, Vol. 2018, 1264074. doi: 10.1155/2018/1264074.
17. Dion C., Chappuis E., Ripoll C. Does larch arabinogalactan enhance immune function? A review of mechanistic and clinical trials. *Nutr. Metab. (Lond.)*, 2016, Vol. 13, 28. doi: 10.1186/s12986-016-0086-x.
18. Drapeau C., Benson K.F., Jensen G.S. Rapid and selective mobilization of specific stem cell types after consumption of a polyphenol-rich extract from sea buckthorn berries (*Hippophae*) in healthy human subjects. *Clin. Interv. Aging*, 2019, Vol. 14, pp. 253-263.
19. Farhana L., Sarkar S., Nangia-Makker P., Yu Y., Khosla P., Levi E., Azmi A., Majumdar A.P.N. Natural agents inhibit colon cancer cell proliferation and alter microbial diversity in mice. *PLoS ONE*, 2020, Vol. 15, no. 3, e0229823. doi: 10.1371/journal.pone.0229823.
20. Fu Z., Chen X., Guan S., Yan Y., Lin H., Hua Z.C. Curcumin inhibits angiogenesis and improves defective hematopoiesis induced by tumor-derived VEGF in tumor model through modulating VEGF-VEGFR2 signaling pathway. *Oncotarget*, 2015, Vol. 6, no. 23, pp. 19469-19482.
21. Heebkaew N., Rujanapun N., Kunhorm P., Jaroonwitchawan T., Chaicharoenaudomrung N., Promjantuek W., Noisa P. Curcumin induces neural differentiation of human pluripotent embryonal carcinoma cells through the activation of autophagy. *BioMed Res. Int.*, 2019, 4378710. doi: 10.1155/2019/4378710.
22. Jarosz M., Olbert M., Wyszogrodzka G., Młyniec K., Librowski T. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF-κB signaling. *Inflammopharmacology*, 2017, Vol. 25, no. 1, pp. 11-24.
23. Jin N., Lin J., Yang C., Wu C., He J., Chen Z., Yang Q., Chen J., Zheng G., Lv L., Liang H., Chen J., Ruan Z. Enhanced penetration and anti-psoriatic efficacy of curcumin by improved smartPearls technology with the addition of glycyrrhizic acid. *Int. J. Pharm.*, 2020, Vol. 578, 119101. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119101.
24. Kim M.A., Kim M.J. Isoflavone profiles and antioxidant properties in different parts of soybean sprout. *J. Food Sci.*, 2020, Vol. 85, no. 3, pp. 689-695.
25. Kurbitz C., Heise D., Redmer T., Goumas F., Arlt A., Lemke J., Rimbach G., Kalthoff H., Trauzold A. Epicatechin gallate and catechin gallate are superior to epigallocatechin gallate in growth suppression and anti-inflammatory activities in pancreatic tumor cells. *Cancer Sci.*, 2011, Vol. 102, pp. 728-734.
26. Lewandowska U., Górlach S., Owczarek K., Hrabec E., Szewczyk K. Synergistic interaction between anticancer chemotherapeutics and phenolic compounds and anticancer synergy between polyphenols. *Postery Hig. Med. Dosw.*, 2014, Vol. 68, pp. 528-540.
27. Manayi A., Nabavi S.M., Setzer W.N., Jafari S. Piperine as a potential anti-cancer agent: a review on preclinical studies. *Curr. Med. Chem.*, 2018, Vol. 25, no. 37, pp. 4918-4928.
28. Markova E.V., Goldina I.A., Goldin B.G., Knyazheva M.A., Savkin I.V. Turmeric extract in correction of nervous and immune systems functional activity parameters in experimental alcoholism. *Med. Acad. J.*, 2019, Vol. 19, № 5, pp. 215-217.
29. Namiki K., Wongsirisin P., Yokoyama S., Sato M., Rawangkan A., Sakai R., Iida K., Suganuma M. (-)-Epigallocatechin gallate inhibits stemness and tumorigenicity stimulated by AXL receptor tyrosine kinase in human lung cancer cells. *Sci. Rep.*, 2020, Vol. 10, no. 1, 2444. doi: 10.1038/s41598-020-59281-z.
30. Niedzwiecki A., Roomi M.W., Kalinovsky T., Rath M. Anticancer efficacy of polyphenols and their combinations. *Nutrients*, 2016, Vol. 8, no. 9, 552. doi: 10.3390/nu8090552.
31. Niraula S., Amir E., Vera-Badillo F., Seruga B., Ocana A., Tannock I.F. Risk of incremental toxicities and associated costs of new anticancer drugs: a meta-analysis. *J. Clin. Oncol.*, 2014, Vol. 32, pp. 3634-3642.
32. Pan P., Huang Y.W., Oshima K., Yearsley M., Zhang J., Arnold M., Yu J., Wang L.S. The immunomodulatory potential of natural compounds in tumor-bearing mice and humans. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.*, 2019, Vol. 59, no. 6, pp. 1-16.
33. Plitas G., Rudensky A.Y. Regulatory T cells: differentiation and function. *Cancer Immunol. Res.*, 2016, Vol. 4, pp. 721-725.

34. Ruffell B., Chang-Strachan D., Chan V., Rosenbusch A., Ho C.M., Pryer N., Daniel D., Hwang E.S., Rugo H.S., Coussens L.M. Macrophage IL-10 blocks CD8⁺ T cell-dependent responses to chemotherapy by suppressing IL-12 expression in intratumoral dendritic cells. *Cancer Cell.*, 2014, Vol. 26, no. 5, pp. 623-637.
35. Sharma A., Shahzad B., Rehman A., Bhardwaj R., Landi M., Zheng B. Response of phenylpropanoid pathway and the role of polyphenols in plants under abiotic stress. *Molecules*, 2019, Vol. 24, no. 13, 2452. doi: 10.3390/molecules24132452.
36. Snopce L., Mlcek J., Sochorova L., Baron M., Hlavacova I., Jurikova T., Kizek R., Sedlackova E., Sochor J. Contribution of red wine consumption to human health protection. *Molecules*, 2018, Vol. 23, no. 7, 1684. doi: 10.3390/molecules23071684.
37. Szade K., Gulati G.S., Chan C.K.F., Kao K.S., Miyanishi M., Marjon K.D., Sinha R., George B.M., Chen J.Y., Weissman I.L. Where hematopoietic stem cells live: the Bone marrow niche. *Antioxid. Redox Signal.*, 2018, Vol. 29(2), pp. 191-204.
38. Wu P., Wu D., Zhao L., Huang L., Chen G., Shen G., Huang J., Chai Y. Inverse role of distinct subsets and distribution of macrophage in lung cancer prognosis: a meta-analysis. *Oncotarget*, 2016, Vol. 7, pp. 40451-40460.
39. Yang X., Xue Z., Fang Y., Liu X., Yang Y., Shi G., Feng S., Zhao L. Structure-immunomodulatory activity relationships of Hedysarum polysaccharides extracted by a method involving a complex enzyme combined with ultrasonication. *J. Food Funct.*, 2019, Vol. 10, no. 2, pp. 1146-1158.
40. Zhao L.G., Chen T.Q., Feng D.M., Xiao T.G., Dang Z.L., Feng S.L., Xia Y.Y. Structural characterization and antioxidant activity of a heteropolysaccharide isolated from Hedysarum polybotrys. *J. Asian Nat. Prod. Res.*, 2014, Vol. 16(6), pp. 677-684.
41. Zhao Y., Shao Q., Zhu H., Xu H., Long W., Yu B., Zhou L., Xu H., Wu Y., Su Z. Resveratrol ameliorates Lewis lung carcinoma-bearing mice development, decreases granulocytic myeloid-derived suppressor cell accumulation and impairs its suppressive ability. *Cancer Sci.*, 2018, Vol. 109, no. 9, pp. 2677-2686.
42. Zou J.Y., Su C.H., Luo H.H., Lei Y.Y., Zeng B., Zhu H.S., Chen Z.G. Curcumin converts Foxp3⁺ regulatory T cells to T helper 1 cells in patients with lung cancer. *J. Cell Biochem.*, 2018, Vol. 119, no. 2, pp. 1420-1428.

Авторы:

Гольдина И.А. — научный сотрудник лаборатории нейробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Маркова Е.В. — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель лаборатории нейробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Орловская И.А. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории иммунобиологии стволовой клетки ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Топоркова Л.Б. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунобиологии стволовой клетки ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Козлов В.А. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Authors:

Goldina I.A., Research Associate, Neuroimmunology Laboratory, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Markova E.V., PhD, MD (Medicine), Chief Research Associate, Neuroimmunology Laboratory, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Orlovskaya I.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Head, Laboratory of Stem Cell Immunobiology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Toporkova L.B., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Stem Cell Immunobiology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Kozlov V.A., PhD, MD (Medicine), Full Member, Russian Academy of Sciences, Professor, Scientific Director, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 09.06.2020

Отправлена на доработку 22.06.2020

Принята к печати 30.06.2020

Received 09.06.2020

Revision received 22.06.2020

Accepted 30.06.2020