

Центральные нейрональные и периферические иммуноадгезионные механизмы в развитии экспериментальных опухолей

Бочарова О.А.¹, Ревещин А.В.², Бочаров Е.В.¹, Карпова Р.В.¹, Павлова Г.В.², Кучеряну В.Г.³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
115478, Москва, Каширское ш., д. 23

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» Российской академии наук.
117485, Москва, ул. Бултерова д. 5А

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Central neuronal and peripheral immunoadhesive mechanisms in the development of experimental tumors

Bocharova O.A.¹, Revishchin A.V.², Bocharov E.V.¹, Karpova R.V.¹, Pavlova G.V.², Kucheryanu V.G.³

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,
Kashirskoe Shosse 23, Moscow 115478, Russian Federation

² Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences,
Butlerova Str. 5A, Moscow 117485, Russian Federation

³ Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

Особенности местной адгезионной дизрегуляции, обеспечивающей такие свойства опухоли, как потерю контроля пролиферации клеток ткани, анаплазию, метастазирование, дефицит иммунологического надзора, вероятно, находятся под наблюдением центральных механизмов с участием ДА-ергической системы. Последняя, коррегируя иммуноадгезионные взаимодействия эффекторов иммунитета и клеток-мишеней, в состоянии участвовать в регуляции активной фазы реакций иммунитета против опухоли, вмешиваясь в патологический процесс и контролируя таким образом развитие злокачественного новообразования [1, 2].

Целью исследования было изучение центральных нейрональных и периферических иммуноадгезионных механизмов при спонтанном гепатоканцерогенезе у линейных мышей, а также значимости регуляции комплексным фитоадаптогеном выявленных нарушений для снижения уровня опухолеобразования и увеличения продолжительности жизни.

Материалы и методы. В работе использовано около 1000 мышей-самцов высокоракковой линии СВА (сублиния СВА/Лас Y. В позднем онтогенезе, после 18 мес, у самцов СВА выявляют гепатокарциномы в 100% случаев) [3]. Численность дофаминергических нейронов в базальных ганглиях головного мозга определяли по числу тирозингидроксилаза-позитивных клеток при иммуногистохимическом анализе. Число молодых пролифери-

рующих нейронов в зубчатой фасции гиппокампа головного мозга оценивали при иммуногистохимическом окрашивании по маркеру пролиферации Ki67. Экспрессию $\beta 2$ -лейкоцитарных интегринов LFA-1 и Mac-1 на клетках периферической крови изучали методом непрямой реакции иммунофлуоресценции. Реакцию учитывали на проточном цитофлуориметре в гейте лимфоцитов. Уровень цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10, а также кортикостерона и тестостерона в сыворотке крови экспериментальных животных определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Выявление CD8, CD11a (LFA-1), CD11b (Mac-1) антигенов на лимфоцитах, инфильтрирующих гепатокарциномы, проводили с помощью иммуногистохимического анализа на парафиновых срезах гепатокарцином мышей СВА. Для оценки параметров двигательной (поведенческой) активности животных применяли автоматизированный аналог теста «открытое поле». Комплексный фитоадаптоген (КФА) — фармацевтическая композиция, содержащая компоненты экстрактов сорока растений, включая адаптогенов (полифенолы, в том числе гинзенозиды, аралозиды, элеутерозиды, флавоноиды и др). КФА сертифицирован в качестве парафармацевтика. Экспериментальные и клинические исследования показали отсутствие токсичности, антимуутагенные, антиоксидантные, иммуномодулирующие, в том числе адгезиогенные и интерферонотропные свойства, а также противоопухолевое действие КФА. КФА был получен при

определённой технологии при соблюдении режимов времени, температуры и влажности и др [4].

Результаты работы показали, что профилактическое и лечебное воздействия КФА на мышей СВА, генетически предрасположенных к гепатокарциномам, обеспечивает долговременный эффект, повышения на клетках периферической крови экспрессию лейкоцитарных интегринов LFA-1 и Mac-1, участвующих в контактных взаимодействиях эффекторов иммунитета с клетками-мишенями. Параллельно выявлено снижение концентрации ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови животных. Вероятно, это приводит к ослаблению потери лигандов LFA-1 и Mac-1 – гистонеспецифических молекул адгезии ICAM-1, 2 на опухолевых клетках. Таким образом, может происходить восстановление регуляции гетеротипических адгезионных взаимодействий, обуславливающих прикрепление иммунных эффекторов к клеткам опухоли, способствуя элиминации последних.

Вместе с тем предупреждение потери ДА-нейронов головного мозга сопровождалось снижением уровня опухолеобразования, увеличением продолжительности жизни, сохранением соматического статуса, в том числе двигательной активности, при коррекции сывороточного уровня катаболического стресс-гормона кортикостерона и анаболического тестостерона. Следовательно, можно полагать контроль процесса гепатоканцерогенеза при усилении противоопухолевой защиты и ослаблении стрессорных механизмов в том числе с участием повышенного содержания периферического дофамина (ДА), напрямую коррелирующего с центральным, оправдывая известные из литературы свойства ДА как стресс-регулятора и противоопухолевого агента. При этом периферический ДА может играть роль в созревании цитотоксических лимфоцитов, способствуя их конъюгации с опухолевыми клетками. Так ДА, вероятно, участвует в активной фазе реакций иммунитета против опухоли, внося свой вклад в обеспечение адгезионных взаимодействий между эффекторами иммунитета и клетками-мишенями [5].

Можно полагать, что экспрессия β 2-лейкоцитарных интегринов, обеспечивающая иммуноадгезивные взаимодействия эффекторов иммунитета и клеток опухоли, является существенным условием реализации иммунореактивности в цепочке событий, которые важны для ослабления механизмов ускользания опухоли от иммунологического надзора, подавления опухолевого процесса и увеличения продолжительности жизни. Связь нарушений периферических иммуноадгезионных взаимодействий эффекторов иммунитета и клеток-мишеней с потерей ДА-нейронов головного мозга детализирует стрессорный механизм этиологии рака. Следовательно, важным выводом может быть ответ на ранее открытый вопрос о подробностях механизма, приводящего к развитию злокачественного новообразования в результате хронического стресса [5].

Эффекты КФА в отношении опухолей могут быть связаны с тем, что в его состав входят компоненты фе-

нольной природы, в том числе флавоноиды, фенолгликозиды, тритерпеновые гликозиды (гинзенозиды, аралозиды, элеутерозиды, салидрозид, гиперозид, кверцетин, розавин, рутин, розиридин, родионин, схизандрин, схизантерин, лютеолин, апигенин, арбутин, глицирризиновая кислота и др) Учитывая, что в качестве узкобороздочных лигандов последние могут оказывать прямое или опосредованное действие на процессы репарации ДНК, проявляя антиканцерогенные эффекты, данные соединения считают эффективными в составе препаратов для профилактической онкологии. Также они являются индукторами дифференцировки, корректорами гомо- и гетеротипических адгезионных взаимодействий, сочетая противоопухолевые эффекты вместе с усилением резистентности здоровых тканей к повреждению [5]. Обладают нейропротекторной активностью, снижая активность каспазы 3 и предотвращая гибель дофаминергических нейронов по типу апоптоза [6].

Выводы. Следовательно, разносторонний характер действия КФА, обеспечивая сочетанное влияние на патогенетические механизмы и коррекцию разных звеньев патологической системы при новообразованиях и процессах старения, вероятно, позволяет потенцировать эффекты, что может соответствовать принципу комплексных патогенетических воздействий.

Учитывая возможность регуляции численности ДА-нейронов головного мозга с участием периферических β 2-лейкоцитарных интегринов и сигнальной реактивности цитокинов, сывороточного содержания стресс-гормона кортикостерона и тестостерона, а также частоты опухолей, выживаемости и качества жизни линейных мышей-самцов СВА, предрасположенных к развитию гепатокарцином, можно полагать важную роль центральных нейрональных и периферических иммуноадгезионных механизмов в контроле злокачественных новообразований и болезней старения.

Список литературы

1. *Актуальные проблемы нейроиммунопатологии. Руководство.* Под редакцией Г.Н. Крыжановского, С.В. Магаевой М., С.Г. Морозова. Москва: «Гениус-Медиа», 2012. 423 с.
2. Бочарова О.А. Адгезивные взаимодействия в биологии рака. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2002; 1: 22–25.
3. Модянова Е.А., Бочарова О.А., Маленков А.Г. Профилактическое действие контактинов-кейлонов на спонтанный канцерогенез у линейных мышей. *Экспериментальная онкология.* 1983; 5(3): 39–42.
4. Бочарова О.А., Карпова Р.В., Бочаров Е.В., Вершинская А.А., Барышникова М.А., Казеев И.В., Кучеряну В.Г., Киселевский М.В., Матвеев В.Б. Изыскание фитоадаптогенов и возможности использования фитоконпозиций. *Российский биотерапевтический журнал.* 2020; 19(4): 22–31. DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-4-35-44
5. Бочарова О.А., Бочаров Е.В., Кучеряну В.Г., Карпова Р.В., Вершинская А.А. Дофаминергическая система: стресс, депрессия, рак (часть 2). *Российский биотерапевтический журнал.* 2019; 18(4): 25–33. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-4-25-33
6. Бочаров Е.В., Кучеряну В.Г., Крыжановский Г.Н.б Бочарова О.А., Кудрин В.С., Белорусцева С.А. Влияние комплексного фитоадаптогена на МФТП-индуцированный паркинсонический синдром у мышей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2006: 141(5): 495–498.