

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2022-21-3-23-33>

Линейные мыши СВА как модель спонтанного канцерогенеза

О.А. Бочарова¹, Р.В. Карпова¹, Е.В. Бочаров¹, А.А. Аксенов¹, В.Г. Кучеряну², А.В. Ревущин³,
Г.В. Павлова³, Н.Е. Кушлинский¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

³ФГБНУ «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН»; Россия, 117485 Москва, ул. Бутлерова, 5А

Контакты: Ольга Алексеевна Бочарова imufarm@rambler.ru

В обзоре проанализированы некоторые параметры самцов мышей линии СВА как модели спонтанного канцерогенеза, характеризующие адгезивные и адаптивные нарушения. Ослабление силы взаимной адгезивности гепатоцитов отмечалось у самцов мышей СВА уже в раннем онтогенезе (5–10-й дни постнатального развития). Это нарушение сохранялось и усиливалось при гепатоканцерогенезе. В онтогенезе у самцов мышей данной линии происходит снижение экспрессии β 2-лейкоцитарных интегринов LFA-1 и Mac-1 на клетках периферической крови, а также повышение уровня интерлейкинов 6 и 10 в сыворотке крови. Это имеет значение для ослабления контактных взаимодействий клеток печени (взаимная адгезивность), а также взаимодействия эффекторов иммунитета и опухолевых клеток. Обнаружено, что с возрастом у самцов мышей СВА возникает дисбаланс важных компонентов адаптационных реакций и качества жизни; количество дофаминергических нейронов и уровень нейрогенеза снижаются. Это не противоречит динамике показателей хронического стресса и процесса старения: повышение уровня катаболического стресс-гормона кортикостерона, снижение уровня анаболического гормона тестостерона в сыворотке крови, ослабление двигательной активности, признаки кахексии и алопеции, а также нарушение иммунологических показателей.

Самцы мышей СВА при оценке параметров, характеризующих адгезивно-адаптационные нарушения при спонтанном канцерогенезе (сила взаимной адгезивности гепатоцитов, экспрессия β 2-лейкоцитарных интегринов LFA-1 и Mac-1 на клетках периферической крови, содержание интерлейкинов 6, 10, кортикостерона и тестостерона в сыворотке крови, количество дофаминергических нейронов в среднем мозге в онтогенезе), а также частоту и размеры опухолей, продолжительность жизни и соматический статус животных, могут применяться в качестве научно обоснованной и доказательной тест-системы для изучения цитостатических препаратов, а также нетоксичных геропротекторов для профилактики и лечения рака у лиц с повышенным риском развития злокачественных новообразований, особенно гепатоцеллюлярной карциномы.

Ключевые слова: самцы мышей СВА, β 2-лейкоцитарные интегрины LFA-1, Mac-1, интерлейкины 6, 10, кортизол, тестостерон, дофаминергические нейроны, гепатоканцерогенез

Для цитирования: Бочарова О.А., Карпова Р.В., Бочаров Е.В. и др. Линейные мыши СВА как модель спонтанного канцерогенеза. Российский биотерапевтический журнал 2022;21(3):23–33. DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-3-23-33

CBA strain mice as a model of spontaneous carcinogenesis

Olga A. Bocharova¹, Regina V. Karpova¹, Evgeniy V. Bocharov¹, Andrey A. Aksyonov¹, Valerian G. Kucheryanu²,
Alexander V. Revishchin³, Galina V. Pavlova³, Nikolay E. Kushlinsky¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8 Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia;

³Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS; 5A Butlerova St., Moscow, 117485, Russia

Contacts: Olga Alekseevna Bocharova imufarm@rambler.ru

The review analyzes some parameters of CBA mice-males as model of spontaneous carcinogenesis characterizing adhesive and adaptive disorders. A weakening of the hepatocytes mutual adhesiveness force was noted already in early ontogenesis (5–10 days of postnatal development). This violation persisted and enhanced during hepatocarcinogenesis. A decrease of the $\beta 2$ leukocyte integrins LFA-1 and Mac-1 expression on peripheral blood cells as well as an increase of the interleukins 6 and 10 in blood serum were determined during ontogenesis. It is significant for weakening the liver cells contact interactions (mutual adhesiveness) as well as immunity effectors and tumor cells interactions. A disbalance of the adaptive reactions and life quality important components was revealed in the CBA mice-males ontogenesis. Number of dopaminergic neurons and the neurogenesis level in CBA mice-males were decreasing. This does not contradict the dynamics of chronic stress and the aging process: an increase in the catabolic stress hormone corticosterone, a decrease in the anabolic hormone testosterone in the blood serum, a decrease in motor activity, signs of cachexia and alopecia, as well as a violation of immunological parameters. CBA mice-males with an assessment of parameters characterizing adhesive and adaptive disorders during spontaneous carcinogenesis (the hepatocytes mutual adhesiveness force, the expression of $\beta 2$ leukocyte integrins LFA-1 and Mac-1 on peripheral blood cells, the content of interleukins 6, 10, corticosterone and testosterone in blood serum, the number of dopaminergic neurons in the midbrain during ontogenesis) as well as the frequency and size of tumours, lifespan and somatic status of animals can be used as a scientifically- and evidence-based test system to study cytostatic drugs as well as non-toxic geroprotective medications for prevention and treatment of cancer in individuals with an increased risk of malignant neoplasms developing especially hepatocellular carcinoma.

Keywords: CBA male mice, LFA-1, Mac-1, $\beta 2$ leukocyte integrins, interleukins 6, 10, cortisol, testosterone, dopaminergic neurons, hepatocarcinogenesis

For citation: Bocharova O.A., Karpova R.V., Bocharov E.V. et al. CBA strain mice as a model of spontaneous carcinogenesis. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2022;21(3):23–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-3-23-33

Введение

Инбредные линии мышей широко используются в биомедицинских исследованиях как для моделирования различных патологических состояний, так и для поиска профилактических и терапевтических воздействий [1, 2].

Мыши линии CBA являются моделью спонтанного канцерогенеза с высоким риском возникновения гепатокарцином. Эта линия была получена Леонелом С. Стронгом в конце 30-х годов XX в. путем скрещивания мышей Bagg albino C с мышами линии DBA [3]. У мышей CBA опухоли печени начинают возникать с 6 мес. Самцы более чувствительны к спонтанному и индуцированному канцерогенезу, в 18-месячном возрасте у них выявляют опухоли, по данным разных авторов, в 70–100 % случаев [4–7]. Вместе с тем эта модель максимально приближена к ситуации в клинической онкологии, когда опухоли возникают в том числе как результат наследственной предрасположенности.

Цель работы — проанализировать параметры самцов мышей CBA как модели спонтанного канцерогенеза, характеризующие адгезионные и адаптационные нарушения, и определить перспективы применения тест-системы с использованием самцов мышей CBA с научно обоснованными характеристиками для изучения *in vivo* препаратов-цитостатиков, а также нетоксичных препаратов-геропротекторов для профилактики и лечения онкозаболеваний у лиц с повышенным риском развития злокачественных новообразований, особенно гепатоцеллюлярной карциномы.

Исследования были проведены на самцах мышей линии CBA из питомника лабораторных животных «Столбовая». Животных содержали в стандартных условиях вивария ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (12-часовой световой день, температура воздуха 22–26 °C, относительная влажность воздуха 40–75 %, стандартный рацион питания).

Ослабление взаимной адгезивности гепатоцитов в онтогенезе у самцов мышей высокоракетной линии CBA

Канадский ученый Дейл Коман впервые показал значительное снижение сил межклеточного сцепления в эпителиальных опухолях (рак губы, рак шейки матки) по сравнению с гомологичными нормальными тканями [8, 9].

В серии последующих наших работ были исследованы свойства межклеточных контактов гепатоцитов у самцов мышей с высокой (C57Bl) и низкой (CBA) устойчивостью к гепатоканцерогенезу. В качестве характеристики, отражающей прочность межклеточных контактов, использовали силу взаимной адгезивности гепатоцитов (F), выраженную в мг/клетку (кл). F определяли с помощью микроманипулятора Фонбрюна по модифицированному методу Комана [10].

В табл. 1 приведены значения F у самцов мышей CBA и C57Bl в онтогенезе.

Установлено, что ткань печени мышей как C57Bl, так и CBA на поздней стадии пренатального и в 1-й день

Таблица 1. Сила взаимной адгезивности гепатоцитов у самцов мышей СВА и С57В1 в онтогенезе ($M \pm SEM$)Table 1. The hepatocytes mutual adhesiveness force of CBA and C57Bl male mice in ontogenesis ($M \pm SEM$)

Показатель Indicator	Сила взаимной адгезивности гепатоцитов, мг/кл The hepatocytes mutual adhesiveness force, mg/cell	
	Мыши СВА CBA mice	Мыши С57В1 C57Bl mice
Возраст мышей: Age of mice:		
16–19-й день пренатального развития 16–19 th days of prenatal development	0,059 $\pm$ 0,001	0,059 $\pm$ 0,002
1-й день постнатального онтогенеза 1 st day of postnatal ontogenesis	0,059 $\pm$ 0,002	0,059 $\pm$ 0,002*
5-й и 10-й дни постнатального онтогенеза 5 th and 10 th days of postnatal ontogenesis	0,059 $\pm$ 0,002	0,141 $\pm$ 0,004*
1–2 мес 1–2 months	0,056 $\pm$ 0,003	0,160 $\pm$ 0,004*
5–7 мес 5–7 months	0,041 $\pm$ 0,002	0,123 $\pm$ 0,003*
8–9 мес 8–9 months	0,036 $\pm$ 0,006	0,121 $\pm$ 0,002*
10 мес 10 months	0,031 $\pm$ 0,006	0,120 $\pm$ 0,003*
12–13 мес 12–13 months	0,024 $\pm$ 0,003	0,118 $\pm$ 0,005*
15–24 мес 15–24 months	0,016 $\pm$ 0,001	0,112 $\pm$ 0,002
Опухоль Tumour	0,012 $\pm$ 0,005	—
Доля печени без опухоли («носитель») Liver lobe without tumour («carrier»)	0,015 $\pm$ 0,003	—

* $p < 0,001$.

постнатального развития имеет одинаково низкие показатели F ($0,059 \pm 0,002$ мг/кл). В устойчивой ткани у мышей С57В1 в период с 5-го по 10-й день постнатального развития происходит резкое увеличение F , практически в 3 раза (до $0,141 \pm 0,002$ мг/кл). Ослабление прочности межклеточных контактов наблюдается только у старых животных (в возрасте 15–24 мес) – до $0,112 \pm 0,002$ мг/кл [10–11].

У мышей СВА не происходит подобного резкого подъема F в раннем постнатальном онтогенезе. Вместе тем не наблюдается и уменьшения стволовых кроветворных клеток и снижения функции кроветворения, как у мышей С57В1. Более того, F у самцов СВА снижается от $0,059 \pm 0,002$ мг/кл (1-й день постнатального онтогенеза) до $0,016 \pm 0,001$ мг/кл (15–24-й месяц жизни). В результате на всем протяжении постнатального онтогенеза в печени самцов мышей СВА F в 3–5 раз ниже, чем у мышей С57В1. В опухоли, а также в доле печени, лишенной опухолевых узлов («носитель»), F не отличается от таковой в печени без опухоли в 15–24 мес (см. табл. 1, рис. 1) [10].

Увеличение F на 5–10-й дни постнатального развития у мышей С57В1 связано с установлением системы контактов, характерных для дефинитивной

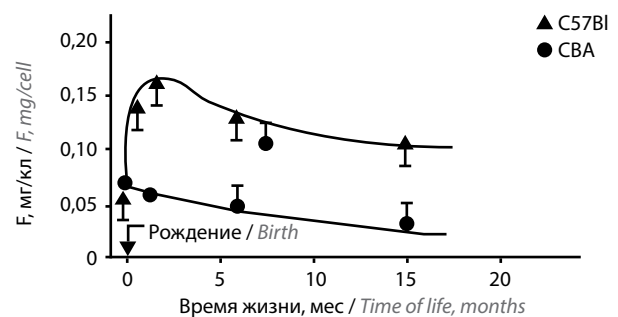
Рис. 1. Сила взаимной адгезивности гепатоцитов (F) самцов мышей высокоракетной (СВА) и низкоракетной (С57В1) линий в онтогенезе

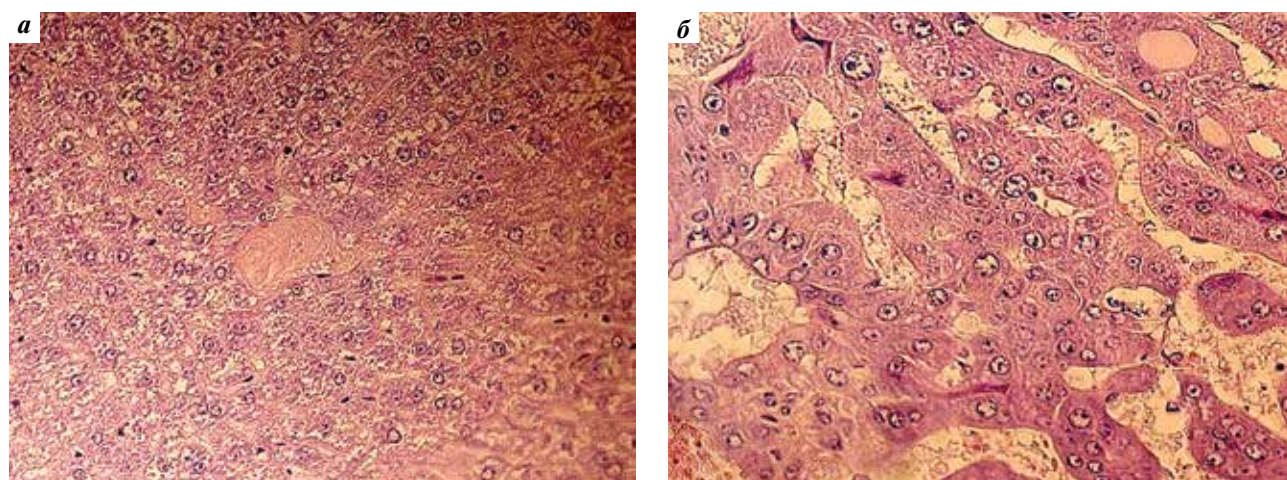
Fig. 1. The hepatocytes mutual adhesiveness force of high-cancer (CBA) and low-cancer (C57Bl) male mice in ontogenesis

печеночной балки, и является «критическим» для завершения дифференцировки ткани печени [12].

Таким образом, нарушение взаимной адгезивности гепатоцитов у самцов мышей СВА обусловлено дефицитом тканеспецифических (вероятно, из семейства кадхеринов) адгезионных факторов и возникает уже в раннем онтогенезе (5–10-й дни постнатального развития). Это нарушение сохраняется и усугубляется в процессе гепатоканцерогенеза.

Таблица 2. Частота и размер опухолей печени у самцов мышей СВА в онтогенезе ($M \pm SEM$)Table 2. The frequency and size of liver tumors in CBA male mice in ontogenesis ($M \pm SEM$)

Возраст мышей, мес Age of mice, months	Количество мышей Number of mice	Количество мышей с опухолями, n (%) Number of mice with tumours, n (%)	Число опухолей на мыш Number of tumors per mouse	Объем одной опухоли, мм ³ The volume of one tumour, mm ³	Общий объем опухолей на мыш, мм ³ The total volume of tumors per mouse, mm ³
8	40	6 (15)	$0,2 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,4$	$5,4 \pm 3,0$
12	32	13 (40,6)	$1,2 \pm 0,1$	$4,8 \pm 1,3$	—
22	38	38 (100)	$2,8 \pm 0,3$	$387,0 \pm 58,3$	$1069,5 \pm 190,3$

Рис. 2. Примеры гистологических препаратов опухолей печени мышей СВА (окраска гематоксилином и эозином): а — умеренно дифференцированная трабекулярная гепатокарцинома. $\times 200$; б — низкодифференцированная трабекулярно-ацинарная гепатокарцинома. $\times 400$ Fig. 2. Examples of histological specimens of CBA mouse liver tumors (staining with hematoxylin and eosin): а — moderately differentiated trabecular hepatocarcinoma. $\times 200$; б — poor differentiated trabecular-acinar hepatocarcinoma. $\times 400$.

В результате у самцов мышей СВА частота, количество и объем опухолей печени в онтогенезе возрастают (табл. 2). Из данных табл. 2 видно, что в 8 мес частота опухолей составила 15 %, повысилась до 40,6 % в возрасте 12 мес и до 100 % в возрасте 22 мес. Также увеличились число опухолей на 1 животное (с $0,2 \pm 0,1$ до $2,8 \pm 0,3$), объем 1 опухоли (с $2,2 \pm 0,4$ до $387,0 \pm 58,3$ мм³) и общий объем опухолей на 1 животное (с $5,4 \pm 3,0$ до $1069,5 \pm 190,3$ мм³) [13–16].

При гистологическом исследовании опухоли печени самцов мышей СВА были определены как умеренно дифференцированные трабекулярные гепатокарциномы в возрасте 8 мес и низкодифференцированные трабекулярно-ацинарные гепатокарциномы в возрасте 22 мес (рис. 2) [16, 17].

Усиление тканевой интеграции, в том числе при спонтанном канцерогенезе, имеет значение для снижения частоты опухолей. Это было показано на самцах мышей СВА при кратковременном применении в раннем постнатальном периоде (в течение 1-го месяца жизни) контактина — эндогенного тканеспецифического адгезионного фактора, а также экстракта

родии розовой — неспецифического адгезионного фактора: взаимная адгезивность клеток ткани-мишени долговременно повышалась, частота спонтанных опухолей существенно снижалась. Так, при введении контактина число опухолей печени у мышей в возрасте 13–15 мес уменьшилось на 40 % по сравнению с контролем. В результате применения экстракта родии розовой ни у одного из 21 животного в возрасте 12–13 мес опухоли не были выявлены. При этом было отмечено усиление функциональной активности Т-лимфоцитов. Введение адгезионных факторов в другие периоды онтогенеза не повлияло на частоту опухолей [13, 18, 19]. Эти результаты легли в основу открытия явления увеличения сил сцепления при межклеточном взаимодействии в эпителиальных тканях и повышения интеграции клеток ткани-мишени на заключительном этапе ее дифференцировки в раннем постнатальном онтогенезе, формирующего устойчивость ткани к возникновению опухолей [12].

Выявленная таким образом существенная роль коррекции ослабленной взаимной адгезивности клеток эпителиальных тканей (на примере гепатоцитов

мышей СВА) в снижении частоты спонтанных опухолей характеризует систему тканевой интеграции не только как важное звено в формировании и поддержании устойчивости ткани к бластоогенезу, но и как ключевую мишень для поиска профилактических воздействий в отношении спонтанного канцерогенеза [20, 21].

Экспрессия $\beta 2$ -лейкоцитарных интегринов и уровень интерлейкинов 6 и 10 в сыворотке крови самцов мышей СВА

Нарушение иммуоадгезионных взаимодействий имеет значение для экранирования опухоли от иммунологического надзора, способствуя тем самым ее инвазии и метастазированию. В эпителиальных тканях, предрасположенных к спонтанному возникновению опухолей, усиления прочности межклеточных контактов в раннем онтогенезе не происходит, что обусловлено дефицитом тканеспецифических молекул адгезии, вероятно, из семейства кадхеринов. Возникающее, как следствие, в более поздний период снижение экспрессии гистонеспецифических молекул адгезии ICAM (intercellular adhesion molecules) сверхсемейства иммуноглобулинов на опухолевых клетках индуцирует ослабление экспрессии на эффекторах иммунитета соответствующих лигандов из семейства $\beta 2$ -лейкоцитарных интегринов, LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen, integrin $\alpha L\beta 2$, CD11a/CD18) и Mac-1 (monocyte adhesion complex, integrin $\alpha M\beta 2$, CD11b/CD18), что, в свою очередь, способствует снижению противоопухолевых иммунных реакций организма, ограничивая элиминацию клеток-мишеней эффекторами иммунитета, в том числе цитотоксическими лимфоцитами [22, 23]. Эти события явно прослеживаются на самцах мышей линии СВА.

Нарушение регуляторных сигналов адгезионных процессов связано и с активностью ряда цитокинов как медиаторов межклеточных взаимодействий. В частности, повышенный уровень интерлейкинов (ИЛ) 6 и 10, как и слабая экспрессия молекулы адгезии ICAM-1, сопровождается подавлением иммунных функций [24].

У самцов мышей СВА спонтанный гепатоканцерогенез связан с ослаблением в онтогенезе экспрессии молекул $\beta 2$ -лейкоцитарных интегринов LFA-1 (CD11a) и Mac-1 (CD11b) на эффекторах иммунитета периферической крови, а также повышением концентрации ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови (рис. 3) [25–28].

Таким образом, при спонтанном гепатоканцерогенезе нарушаются как тканеспецифические гомотипические, т. е. контактные, взаимодействия между клетками печени (взаимная адгезивность), так и гетеротипические адгезионные взаимодействия между опухолевыми клетками и эффекторами иммунитета

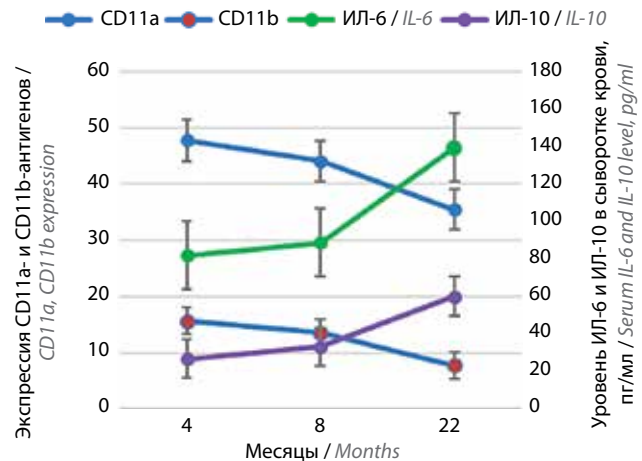


Рис. 3. Экспрессия CD11a- и CD11b-антигенов на клетках периферической крови, а также уровень интерлейкинов 6 (ИЛ-6) и 10 (ИЛ-10) в сыворотке крови самцов мышей СВА в онтогенезе

Fig. 3. CD11a, CD11b expression on peripheral blood cells, as well as the serum interleukins 6 (IL-6) and 10 (IL-10) level in CBA male mice in ontogenesis

(определяемые по снижению экспрессии $\beta 2$ -лейкоцитарных интегринов LFA-1 и Mac-1). Полученные результаты могут свидетельствовать об ослаблении цитотоксической активности Т-лимфоцитов.

Вместе с тем негативно влиять на цитотоксическую активность Т-лимфоцитов может и повышение содержания ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови. Стимуляции образования антител, экранирующих антигены опухолевых клеток, способствует возросший уровень ИЛ-6 [29]. Повышение уровня ИЛ-10 может само по себе активировать еще большее возрастание содержания ИЛ-6, подавлять экспрессию молекул адгезии ICAM-1 на клетках-мишенях, синтез цитотоксических реактивных интермедиатов кислорода и азота, а также продукцию интерферона γ , ИЛ-2, ИЛ-12 и фактора некроза опухолей в том числе Т-лимфоцитами, NK-клетками и др. [30, 31]. Все эти события способствуют ускользанию опухоли от иммунобиологического надзора. В результате в том числе можно объяснить наличие гепатоканцером у 100 % мышей в возрасте 22 мес.

Значение коррекции экспрессии $\beta 2$ -лейкоцитарных интегринов, уровня ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови у самцов мышей СВА было продемонстрировано на примере воздействия мультифитоадаптогена. Профилактическое (кратковременно в течение 1-го месяца жизни, включая 5–10-й дни постнатального развития) и лечебное (длительно, начиная с 6 мес, когда у мышей начинают возникать опухоли, и до естественной гибели животных) применение мультифитоадаптогена повышало иммунореактивность экспериментальных животных, что выражалось в инфильтрации спонтанных гепатоканцером цитотоксическими CD8⁺-лимфоцитами [32, 33]. Продemonстрировано

уменьшение частоты возникновения опухолей печени (на 30 %), количества и размеров спонтанных гепатокарцином. Средняя продолжительность жизни мышей увеличилась на 20 % при сохранении в онтогенезе стабильной массы тела, двигательной активности, качества шерсти без алопеции [15, 16, 34, 35].

Следует отметить, что за рубежом одни из перспективных индукторов противоопухолевого Т-клеточного иммунитета, и в частности инфильтрации опухолей цитотоксическими Т-лимфоцитами, «первые-в-своем-классе» (first-in-class), синтетической природы (по международной базе данных Cortellis Drug Discovery Intelligens), находятся в настоящее время в I фазе клинических испытаний. Среди них агонист адгезионной молекулы LFA-1 (7HP349, Hills Pharma, США) [36], а также агонист Mac-1 (ADN-503, Leukadherin-1 choline, Gossamer Bio, США) [37]. Приведенные данные подтверждают выводы, результаты и актуальность наших работ.

Гормональный дисбаланс у самцов мышей CBA: тестостерон и кортикостерон

Результаты наших исследований показывают, что у самцов мышей CBA с возрастом постепенно снижается уровень тестостерона (мощного промотора опухолей печени) в сыворотке крови, что согласуется с большей восприимчивостью самцов мышей к развитию гепатокарцином по сравнению с самками. В то же время отмечено увеличение в крови концентрации кортикостерона (рис. 4) [38, 39]. Выявленный дисбаланс анаболического тестостерона и катаболического кортикостерона способствует усилению деструктивных процессов в тканях, в частности в лимфоидных органах.

Вместе с тем для канцерогенеза характерны показатели хронического стресса, сопровождающегося

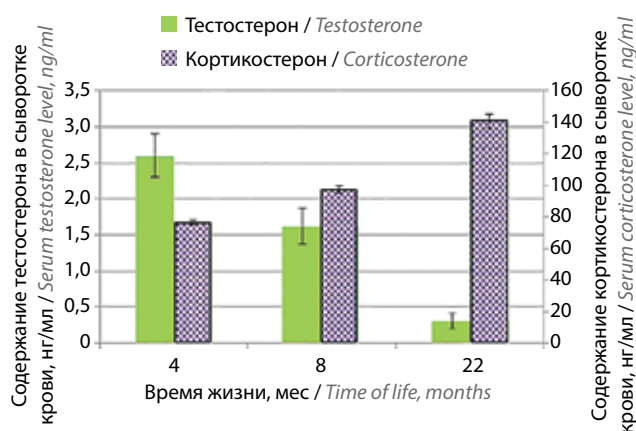


Рис. 4. Содержание тестостерона и кортикостерона в сыворотке крови самцов мышей CBA в онтогенезе

Fig. 4. Serum testosterone and corticosterone level in CBA male mice in ontogenesis

усиленной выработкой кортикостерона. Действительно, у самцов мышей CBA к 22-месячному возрасту отмечено возрастание концентрации кортикостерона в крови практически вдвое по сравнению с возрастом 4 мес. Из литературы известно, что, например, повышенный уровень кортизола индуцирует апоптоз лимфоцитов крови, вызывая подавление иммунореактивности организма [40]. Параллельно с этим при высоком уровне кортикостерона у самцов мышей CBA наблюдается снижение двигательной активности. Выявленный гиперкортицизм, очевидно, является отрицательным фактором, способствующим развитию гепатокарцином и процессов старения.

При этом уровни анаболического гормона тестостерона и катаболического стресс-гормона кортикостерона — важные характеристики адаптационных реакций организма и качества жизни. Возможность коррекции их дисбаланса как при опухолевой патологии, так и при старении может в том числе обеспечить повышение качества жизни и геропротекторный эффект.

Продолжительность жизни и соматический статус самцов мышей CBA

Общая выживаемость самцов мышей CBA ($n = 116$) отражена на рис. 5 (анализировали по методу Каплана—Майера). Средняя продолжительность жизни самцов мышей CBA составила $671,2 \pm 13,8$ дня (22 мес), а медиана общей выживаемости — 638 дней (21 мес). Более 1000 дней не прожило ни одно животное. Максимальная продолжительность жизни определена как 990 дней (32,5 мес), минимальная — 435 дня (14,3 мес) [34, 35].

Следует отметить, что средняя продолжительность жизни самцов мышей CBA (примерно 2-летний период) при высокой частоте опухолей в позднем онтогенезе сравнима с таковой у здоровых мышей без опухолевых патологий. Этот факт дает возможность

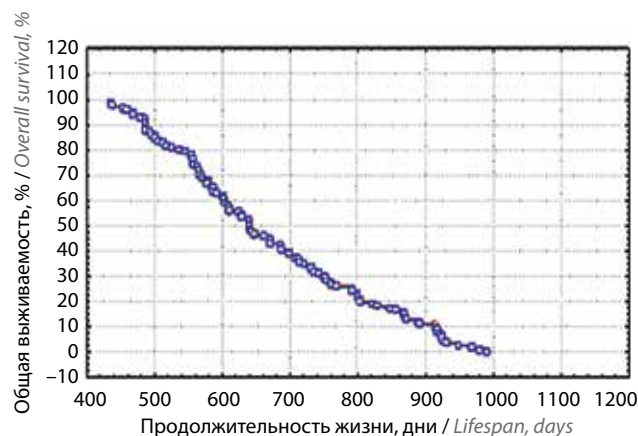


Рис. 5. Общая выживаемость самцов мышей CBA ($n = 116$)

Fig. 5. Overall survival of CBA male mice ($n = 116$)

оценивать в онтогенезе эффекты препаратов для профилактической онкологии с противоопухолевой и геропротекторной направленностью с объективной экстраполяцией на человека. При хронобиологическом переносе возраста мышей на человека самцы мышей CBA живут около 62 лет.

При оценке соматического статуса мышей CBA исследовали динамику массы тела, двигательную (поведенческую) активность животных и качество шерстного покрова.

Как видно из табл. 3, масса тела самцов мышей CBA достоверно увеличивалась в период с 4 до 8 мес. В позднем онтогенезе (в возрасте 22 мес) среднее значение массы тела животных снизилось по сравнению с 8-месячным возрастом на 16 % [34, 35]. Кахексия, выраженная у самцов мышей CBA, может быть связана как с развитием опухолевого процесса, так и с закономерным старением организма. Вместе с тем у мышей в 22 мес в сыворотке крови увеличены уровни ИЛ-6 и ИЛ-10, участвующих в патогенезе кахексии, в частности способствуя повышению содержания С-реактивного белка и расщеплению мышечных белков [41, 42].

Как следует из табл. 4, у самцов мышей CBA к 22-месячному возрасту наблюдали снижение двигательной активности с учетом показателей пройден-

ного пути, времени без движения, числа «стоек» и мелких движений.

Шерстный покров в 22 мес у большинства из исследованных животных был полноценным. Признаки алопеции шерстного покрова встречались в 18 % случаев (у 8 из 45 животных). На рис. 6 в качестве примера представлены фотографии мышей в 22 мес.

Таким образом, у самцов мышей CBA в онтогенезе наблюдали ослабление двигательной активности, снижение массы тела и признаки алопеции в шерстном покрове.

Оценка числа дофаминергических нейронов и уровня нейрогенеза у самцов мышей CBA

Обеспечение адгезионных взаимодействий между эффекторами иммунитета и клетками-мишенями может находиться в том числе и под контролем центральных механизмов с участием одного из основных нейромедиаторов — катехоламина дофамина. Из литературы известны его геропротекторные, антидепрессантные, стресс-регулирующие и противоопухолевые свойства. При этом центральный дофамин прямо влияет на уровень дофамина в периферическом организме. Будучи продукцией в том числе и лимфоцитов, периферический дофамин участвует в активной фазе реакций иммунитета против опухоли, способствуя дифференцировке цитотоксических лимфоцитов, их миграции в опухолевые узлы и образованию конъюгатов с опухолевыми клетками [43, 44].

У самцов мышей CBA ослабление иммуноадгезионных взаимодействий в онтогенезе, динамика показателей хронического стресса и процесса закономерного старения при возрастании стресс-гормона кортикостерона, снижении анаболического гормона тестостерона в сыворотке крови, ослаблении двигательной активности, возникновении признаков кахексии, появлении участков алопеции в шерстном покрове животных определены параллельно с потерей численности дофаминергических нейронов (табл. 5). Так, у молодых половозрелых (3–4 мес) самцов мышей CBA количество дофаминергических нейронов составило 11824 ± 480 . При спонтанном гепатоканцерогенезе

Таблица 3. Динамика массы тела самцов мышей CBA в онтогенезе ($M \pm SEM$)

Table 3. Body weight dynamics of CBA male mice in ontogenesis ($M \pm SEM$)

Возраст мышей, мес Age of mice, months	Количество мышей Number of mice	Масса тела, г Body weight, g
4	30	$30,4 \pm 0,3$
8	30	$32,0 \pm 0,3^*$
22	30	$27,0 \pm 0,6^{**}$

*Достоверность различий в 4 и 8 мес, $p \leq 0,01$; **достоверность различий в 8 и 22 мес, $p = 0,0008$.

*Reliability of differences 4 and 8 months, $p \leq 0.01$; **Reliability of differences at 4 and 8 months, $p = 0,0008$.

Таблица 4. Двигательная активность самцов мышей CBA ($M \pm SEM$)

Table 4. Motor activity of CBA male mice ($M \pm SEM$)

Возраст мышей, мес Age of mice, months	Количество мышей Number of mice	Пройденный путь, см Distance traveled, cm	Время без движения, с Time without movement, s	Число «стоек» Number of "stance"	Число мелких движений Number of small movements
4	10	$1420,6 \pm 85,5$	$55,0 \pm 5,9$	$20,3 \pm 3,0$	$310,4 \pm 17,8$
22	10	$1000,8 \pm 52,0^*$	$83,8 \pm 6,1^*$	$11,1 \pm 1,0^*$	$217,8 \pm 10,7^*$

* $p < 0,05$.

Таблица 5. Количество дофаминергических нейронов и пролиферирующих нейронов (Ki-67-позитивных клеток) у самцов мышей CBA ($M \pm SEM$)
Table 5. Number of dopaminergic neurons and proliferating neurons (Ki-67-positive cells) in CBA male mice ($M \pm SEM$)

Возраст мышей, мес Age of mice, months	Количество мышей Number of mice	Количество дофаминергических нейронов Number of dopaminergic neurons	Количество Ki-67-позитивных клеток Number of Ki-67-positive cells
3–4	6	$11824,0 \pm 479,6$	$116,2 \pm 8,3$
21–22	18	$8460,0 \pm 343,4^*$	$13,9 \pm 1,6^{**}$

* $p = 0,0002$; ** $p = 0,0001$.

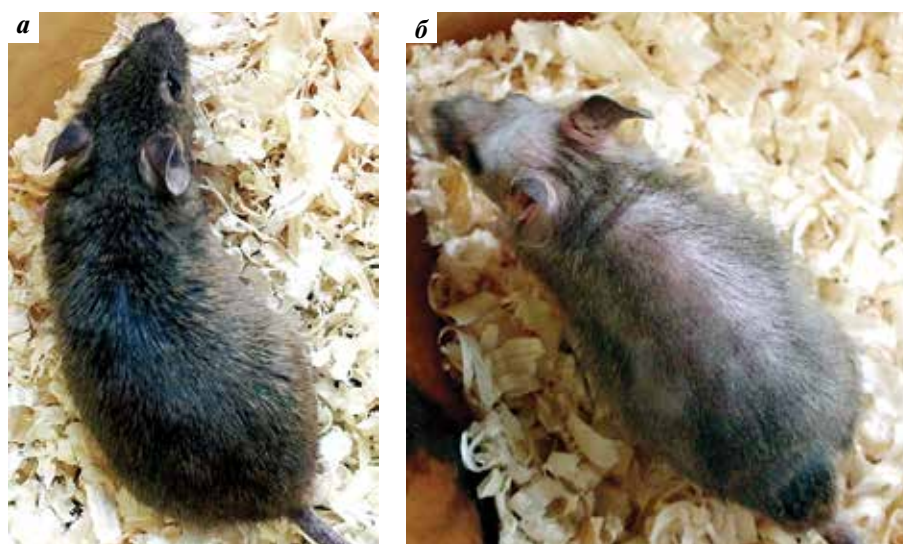


Рис. 6. Самцы мышей CBA в возрасте 22 мес: а – с полноценным шерстным покровом; б – с выраженными признаками алопеции
Fig. 6. CBA male mice at the age of 22 months: a – with full coat; б – with pronounced alopecia

и на фоне старения отмечено их статистически достоверное уменьшение до 8460 ± 343 ($p = 0,0002$). Число пролиферирующих нейронов, экспрессирующих Ki-67, у самцов мышей CBA в возрасте 3–4 мес составило $116,0 \pm 8,3$. В позднем онтогенезе показатель снизился до $13,9 \pm 1,6$ [45].

Полученные результаты согласуются с данными литературы о том, что снижение числа центральных дофаминергических нейронов (и, соответственно, дофамина в головном мозге) может приводить к уменьшению содержания периферического дофамина, что способствует, в свою очередь, подавлению пролиферации лимфоцитов и продукции ими ИЛ-2, интерферона γ , уменьшению количества НК-клеток и цитотоксических CD8⁺-лимфоцитов, ослаблению их способности формировать конъюгаты с клетками-мишенями. Все это вносит вклад в ослабление иммунореактивности организма против опухоли [46–48]. Следовательно, с позиций центральных нейрональных нарушений снижение числа дофаминергических нейронов у самцов мышей CBA выступает в качестве адгезиоповреждающего фактора, ослабля-

ющего взаимодействия эффекторов иммунитета и возникающих при мутациях опухолевых клеток.

Заключение

Самцы мышей высокорасовой линии CBA с оценкой в онтогенезе комплекса параметров, характеризующих адгезионные и адаптационные нарушения при спонтанном канцерогенезе (F, экспрессия $\beta 2$ -лейкоцитарных интегринов LFA и Mac-1 на клетках периферической крови, содержание ИЛ-6, ИЛ-10, кортикостерона и тестостерона в сыворотке крови, число дофаминергических нейронов в среднем мозге), а также частоту и размер опухолей, продолжительность жизни и соматический статус животных, несмотря на продолжительность экспериментов, могут использоваться в качестве научно обоснованной и доказательной тест-системы для изучения препаратов-цитостатиков, а также нетоксичных геропротекторов для профилактики и лечения онкозаболеваний у лиц с повышенным риском развития злокачественных новообразований, особенно гепатоцеллюлярной карциномы.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Sultana R., Ogundele O.M., Lee C.C. Contrasting characteristic behaviours among common laboratory mouse strains. *R Soc Open Sci* 2019;6(6):19054. DOI: 10.1098/rsos.190574
2. Park S.-K., Kim K., Page G.P. et al. Gene expression profiling of aging in multiple mouse strains: identification of aging biomarkers and impact of dietary antioxidants. *Aging Cell* 2009;8(4):484–95. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2009.00496.x
3. Strong L.C., Smith G.M. Benign hepatomas in mice of the CBA strain. *Am J Cancer* 1936;27:279–84.
4. Медведев Н.Н. Линейные мыши. Л.: Медицина, 1964. 230 с. Medvedev N.N. Line mice. Leningrad: Meditsina, 1964. 230 p. (In Russ.).
5. Tillman T., Kamino K., Mohr U. Incidence and spectrum of spontaneous neoplasms in male and female CBA/J mice. *Exp Toxicol Pathol* 2000;52(3):221–5. DOI: 10.1016/S0940-2993(00)80032-9
6. Фактор В.М., Шипова Л.Я. и др. Уровень клеточной ДНК в спонтанных гепатомах мышей линии CBA. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 1984;97(6):710–3. Factor V.M., Shipova L.Ya. et al. The level of cellular DNA in spontaneous hepatomas of CBA mice. *Byulleten experimentalnoy biologii i meditsiny* = Bulletin of Experimental Biology and Medicine 1984;97(6):710–3. (In Russ.).
7. Bilger A., Bennett L., Carabeo R. et al. A potent modifier of liver cancer risk on distal mouse chromosome 1: linkage analysis and characterization of congenic lines. *Genetics* 2004;167(2):859–66. DOI: 10.1534/genetics.103.024521
8. Coman D.R. Decreased mutual adhesiveness, a property of cells from squamous cell carcinomas. *Cancer Res* 1944;4(10):625–9.
9. Coman D.R. Cellular adhesiveness in relation to the invasiveness of cancer; electron microscopy of liver perfused with a chelating agent. *Cancer Res* 1954;14(7):519–21.
10. 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):427–9. Bocharova O.A., Modyanova E.A. Changes in the intercellular contacts of hepatocytes in the ontogeny of inbred mouse strains with a high (CBA) and low (C57BL) frequency of spontaneous hepatomas. *Ontogenez* = Ontogenesis 1982;13(4):427–9. (In Russ.).
11. Бочарова О.А., Модянова Е.А. Динамика межклеточных контактов при канцерогенезе печени, индуцированном подкожным введением ортоаминоазотолуола. Вопросы онкологии 1982;(9):53–7. Bocharova O.A., Modyanova E.A. Dynamics of intercellular contacts during liver carcinogenesis induced by subcutaneous administration of orthoaminoazotoluene. *Voprosy onkologii* = Problems in Oncology 1982;(9):53–7. (In Russ.).
12. Маленков А.Г., Бочарова О.А., Модянова Е.А. Явление увеличения сил сцепления при межклеточном взаимодействии в эпителиальных тканях в раннем постнатальном периоде. Открытие № 330, зарегистрированное в государственном реестре открытий СССР. Бюллетень открытий и изобретений СССР 1987;(42):3–10. Malenkov A.G., Bocharova O.A., Modyanova E.A. The phenomenon of adhesion forces increasing during intercellular interaction in epithelial tissues in the early postnatal period. *Discovery No. 330, registered in the USSR State Register of Discoveries. Bulletin otkrytiy i izobreteniy SSSR* = USSR Bulletin of Discoveries and Inventions 1987;(42):3–10. (In Russ.).
13. Бочарова О.А., Серебрякова Р.В., Бодрова Н.Б. Профилактический эффект *Rhodiola rosea* на спонтанное опухолеобразование в печени на модели высококорактовой линии мышей. Вестник РАМН 1994;(5):41–3. Bocharova O.A., Serebryakova R.V., Bodrova N.B. Preventive effect of *Rhodiola rosea* in a mice model of high-tumour strain. *Vestnik RAMN* = Annals of the RAMS 1994;(5):41–3. (In Russ.).
14. Бочарова О.А., Бочаров Е.В., Карпова Р.В. и др. Снижение возникновения гепатом при воздействии фитоадаптогена у высококорактовых мышей CBA. Российский биотерапевтический журнал 2014;13(2):73–6. Bocharova O.A., Bocharov E.V., Karpova R.V. et al. Reducing the hepatomas frequency in high-tumour CBA mice under the phytoadaptogen administration. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy 2014;13(2):73–6. (In Russ.).
15. Бочарова О.А., Карпова Р.В., Бочаров Е.В., Соловьев Ю.Н. Воздействие фитоадаптогена на возникновение гепатом у высококорактовой линии мышей CBA. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2015;159(5):655–7. DOI: 10.1007/s10517-015-3040-4 Bocharova O.A., Karpova R.V., Bocharov E.V., Solovyov Yu.N. Effects of phytoadaptogen on hepatoma development in cancer-prone CBA mice. *Bulleten experimentalnoy biologii i meditsiny* = Bulletin of Experimental Biology and Medicine 2015;159(5):655–7. (In Russ.). DOI: 10.1007/s10517-015-3040-4
16. Бочарова О.А., Карпова Р.В., Бочаров Е.В. и др. Снижение роста спонтанных опухолей печени у мышей линии CBA при профилактическом воздействии сухим экстрактом фитоадаптогена. Лабораторные животные для научных исследований 2022;1:8–15. DOI: 10.29296/2618723X-2022-01-02 Bocharova O.A., Karpova R.V., Bocharov E.V. et al. Spontaneous tumours growth reducing in CBA mice under phytoadaptogen dry extract preventive influence. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy* = Laboratory Animals for Science 2022;1:8–15. (In Russ.). DOI: 10.29296/2618723X-2022-01-02
17. Бочаров Е.В., Бочарова О.А., Соловьев Ю.Н. и др. Морфологические исследования гепатокарцином мышей-самцов высококорактовой линии CBA при воздействии фитоадаптогена. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2016;161(5):727–30. DOI: 10.1007/s10517-016-3495-y Bocharov E.V., Bocharova O.A., Solovyov Yu.N. et al. Morphological studies of hepatocellular carcinomas in male CBA mice with high liability to cancer under the effect of phytoadaptogen. *Bulleten experimentalnoy biologii i meditsiny* = Bulletin of Experimental Biology and Medicine 2016;161(5):727–30. (In Russ.). DOI: 10.1007/s10517-016-3495-y
18. 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. Modyanova E.A., Bocharova O.A., Malenkov A.G. Preventive effect of contactin-keylons on spontaneous carcinogenesis in linear mice. *Experimentalnaya onkologiya* = Experimental Oncology 1983;5(3):39–42. (In Russ.).
19. Бочарова О.А., Серебрякова Р.В. Испытание препаратов растительного происхождения для профилактики и нетоксической терапии онкологических заболеваний на экспериментальных моделях. Вестник РАМН 1994;(2):52–5. Bocharova O.A., Serebryakova R.V. Testing of plant extracts preparations for prevention and non-toxic therapy of oncologic diseases in experimental models. *Vestnik RAMN* = Annals of the RAMS 1994;(2):52–5. (In Russ.).
20. Бочарова О.А. Адгезионные взаимодействия в биологии рака. Вестник РАМН 2002;(1):22–5. Bocharova O.A. Adhesion interactions in cancer biology. *Vestnik RAMN* = Annals of the RAMS 2002;(1):22–5. (In Russ.).

21. Бочарова О.А., Матвеев В.Б., Бочаров Е.В. и др. Концепция адгезии в биологии рака: местные и центральные механизмы (часть 1). Российский биотерапевтический журнал 2021;20(3):17–24. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-3-17-24 Bocharova O.A., Matveev V.B., Bocharov E.V. et al. The concept of adhesion in cancer biology: local and central mechanisms (part 1). Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2021;20(3):17–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-3-17-24
22. Harjunpää H., Asens M.L., Guenther C., Fagerholm S.C. Cell adhesion molecules and their roles and regulation in the immune and tumor microenvironment. Front Immunol 2019;10:1078. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01078
23. Bednarczyk M., Stege H., Grabbe S., Bros M. $\beta 2$ Integrins – multi-functional leukocyte receptors in health and disease. Int J Mol Sci 2020;21(4):1402. DOI: 10.3390/ijms21041402
24. Pop V.V., Seicean A., Lupan I. et al. IL-6 roles – molecular pathway and clinical implication in pancreatic cancer – a systemic review. Immunol Lett 2017;181:45–50. DOI: 10.1016/j.imlet.2016.11.010
25. Бочарова О.А., Карпова Р.В., Ильенко В.А. и др. Лейкоцитарные интегрины при гепатоканцерогенезе мышей высоко-раковой линии CBA. Российский биотерапевтический журнал 2013;12(3):53–6. Bocharova O.A., Karpova R.V., Ilyenko V.A. et al. Leukocyte integrins at hepatocarcinogenesis in high-cancer CBA strain of mice. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2013;12(3):53–6. (In Russ.).
26. Бочарова О.А., Бочаров Е.В., Карпова Р.В. и др. LFA-1, Mac-1 интегрины и IL-6, -10 цитокины у высоко-раковых мышей под воздействием фитоадаптогена. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2014;157(2):258–60. DOI: 10.1007/s10517-014-2539-4 Bocharova O.A., Bocharov E.V., Karpova R.V. et al. Integrins LFA-1 and Mac-1 and cytokines IL-6 and IL-10 in high-cancer mice under the influence of phytoadaptogen. Bulletin experimental biology and medicine 2014;157(2):258–60. (In Russ.). DOI: 10.1007/s10517-014-2539-4
27. Бочарова О.А., Карпова Р.В., Бочаров Е.В. и др. $\beta 2$ -интегрины LFA-1 и Mac-1 – мишень для усиления иммунитета против опухоли. Российский биотерапевтический журнал 2020;19(1):53–8. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-1-53-58 Bocharova O.A., Karpova R.V., Bocharov E.V. et al. LFA-1, Mac-1 leukocyte integrins – target for tumor immunity magnification. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2020;19(1):53–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-1-53-58
28. Бочарова О.А., Карпова Р.В., Бочаров Е.В. и др. Регуляция интерлейкинов 6 и 10 сухим экстрактом фитоадаптогена для профилактики спонтанных гепатокарцином. Лабораторные животные для научных исследований 2021;4:3–9. DOI: 10.29296/2618723X-2021-04-01 Bocharova O.A., Karpova R.V., Bocharov E.V. et al. Interleukins 6 and 10 regulation with dry phytoadaptogene extract for the prevention of spontaneous hepatocarcinomas. Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science 2021;4:3–9. (In Russ.). DOI: 10.29296/2618723X-2021-04-01
29. Jones S.A., Richards P.J., Scheller J., Rose-John S. IL-6 transsignalling: the *in vivo* consequences. J Interferon Cytokine Res 2005;25(5):241–53. DOI: 10.1089/jir.2005.25.241
30. Moore K.W., Malefyt R.W., Coffman R.L., O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. Annu Rev Immunol 2001;19:683–765. DOI: 10.1146/annurev.immunol.19.1.683
31. Peppas D., Micco L., Javadi A. et al. Blockade of immunosuppressive cytokines restores NK cell antiviral function in chronic hepatitis B virus infection. PLoS Pathog 2010;16(2):e1001227. DOI: 10.1371/journal.ppat.1001227
32. Bocharova O.A., Revishchin A.V., Bocharov E.V. et al. Prognostically relevant tumour infiltrating lymphocytes profile in CBA mice under multiphytoadaptogene complex dry powder preventive administration. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy 2019;17(Suppl 1):8.
33. Карпова Р.В., Бочаров Е.В., Бочарова О.А. и др. Влияние фитоадаптогена на лейкоцитарную инфильтрацию гепатокарцином мышей. Российский биотерапевтический журнал 2019;18(2):60–5. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-2-60-65 Karpova R.V., Bocharov E.V., Bocharova O.A. et al. The influence of multiphytoadaptogen on leukocyte infiltration in mice hepatocarcinomas. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2019;18(2):60–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-2-60-65
34. Бочаров Е.В., Карпова Р.В., Бочарова О.А. и др. Воздействие мультифитоадаптогена в раннем постнатальном онтогенезе, улучшающее выживаемость и соматическое состояние мышей высоко-раковой линии. Российский биотерапевтический журнал 2017;16(1):76–81. DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-1-76-81 Bocharov E.V., Karpova R.V., Bocharova O.A. et al. Multiphytoadaptogene administration in early postnatal ontogenesis improve life-span and physical status of high-cancer mice. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2017;16(1):76–81. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-1-76-81
35. Бочаров Е.В., Карпова Р.В., Бочарова О.А. и др. Иммуноадгезивные механизмы профилактического действия фитоадаптогена на спонтанный гепатоканцерогенез. Лабораторные животные для научных исследований 2019;1:2–14. DOI: 10.29296/2618723X-2019-01-01 Bocharov E.V., Karpova R.V., Bocharova O.A. et al. Immunoadhesive mechanisms of phytoadaptogen preventive action on spontaneous hepatocarcinogenesis. Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science 2019;1:2–14. (In Russ.). DOI: 10.29296/2618723X-2019-01-01
36. Hickman A., Koetsier J., Kurtanich T. et al. LFA-1 activation enriches tumor-specific T cells in a cold tumor model and synergizes with CTLA-4 blockade. J Clin Invest 2022;132(13):e154152. DOI: 10.1172/JCI154152
37. Panni R.Z., Herndon J.M., Zuo C. et al. Agonism of CD11b reprograms innate immunity to sensitize pancreatic cancer to immunotherapies. Sci Transl Med 2019;11(499):eaau9240. DOI: 10.1126/scitranslmed.aau9240
38. Bocharov E.V., Bocharova O.A., Karpova R.V. et al. Effect of multiphytoadaptogene dry powder extract on serum testosterone level in highly carcinogenic CBA male mice. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy 2016;1(S):12.
39. Bocharov E.V., Bocharova O.A., Karpova R.V. et al. Effect of multiphytoadaptogene dry powder extract on serum corticosterone level in CBA highly carcinogenic mice. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy 2016;1(S):12–13.
40. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Физиология естественных киллеров. М.: Медицина – Здоровье, 2005. 455 с. Sepiashvili R.I., Balmasova I.P. Physiology of natural killers. M.: Meditsina – Zdorovie, 2005. 455 p.
41. Deans D., Tan B., Ross J. et al. Cancer cachexia is associated with the IL10-1082 gene promoter polymorphism in patients with gastroesophageal malignancy. Am J Clin Nutr 2009;89(4):1164–72. DOI: 10.3945/ajcn.2008.27025
42. Krzystek-Korpacka M., Matusiewicz M., Diakowska D. et al. Acute-phase response proteins are related to cachexia and accelerated angiogenesis in gastroesophageal cancers. Clin Chem Lab Med 2008;46(3):359–64. DOI: 10.1515/CCLM.2008.089
43. Moreno-Smith M., Lu C., Shahzad M.M. et al. Dopamine blocks stress-mediated ovarian carcinoma growth. Clin Cancer Res 2011;17(11):3649–59. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2441

44. Magnini F., Sabbatini M., Capacchietti M. et al. T-cell subpopulations express a different pattern of dopaminergic markers in intra- and extra-thymic compartments. *J Biol Regul Homeost Agents* 2013;27(2):463–75. PMID: 23830396.
45. Бочарова О.А., Ревещин А.В., Бочаров Е.В. и др. Возможности регуляции численности дофаминергических нейронов в профилактике гепатокарцином. Лабораторные животные для научных исследований 2021;(2):47–53.
Bocharova O.A., Revishchin A.V., Bocharov E.V. et al. Possibility of dopaminergic neurons number regulation in the hepatocarcinomas prevention. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science* 2021;(2):47–53. DOI: 10.29296/2618723X-2021-02-06
46. Альперина Е.Л. Вклад дофаминергической системы в механизмы иммуномодуляции. Успехи физиологических наук 2014;45(3):45–56.
Alperina E.L. The contribution of the dopaminergic system to the mechanisms of immunomodulation. *Uspehy fiziologicheskikh nauk = Progress in physiological science* 2014;45(3):45–56. (In Russ.).
47. Schiller M., Ben-Shaanan T.L., Rolls A. Neuronal regulation of immunity: why, how and where? *Nat Rev Immunol* 2021;21(1):20–36. DOI: 10.1038/s41577-020-0387-1
48. Бочарова О.А., Матвеев В.Б., Бочаров Е.В. и др. Адгезионная концепция в биологии рака: местные и центральные механизмы (часть 2). Российский биотерапевтический журнал 2021;20(4):42–50.
Bocharova O.A., Matveev V.B., Bocharov E.V. et al. Adhesion concept in cancer biology: local and central mechanisms (part 2). *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2021;20(4):42–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-4-42-50

Вклад авторов

О.А. Бочарова: разработка дизайна исследования, планирование работы, анализ данных, анализ рукописи;
Р.В. Карпова, Е.В. Бочаров: получение и анализ данных, написание текста рукописи, оформление рукописи;
А.А. Аксенов: получение данных для анализа;
В.Г. Кучеряну, А.В. Ревещин: получение и анализ данных;
Г.В. Павлова, Н.Е. Кушлинский: анализ рукописи.

Authors' contributions

O.A. Bocharova: research design, work planning, data analysis, manuscript analysis;
R.V. Karpova, E.V. Bocharov: data acquisition and analysis, manuscript writing, manuscript design;
A.A. Aksyonov: data acquisition for analysis;
V.G. Kucheryanu, A.V. Revishchin: data acquisition and analysis;
G.V. Pavlova, N.E. Kushlinsky: manuscript analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Бочарова / O.A. Bocharova: <https://orcid.org/0000-0002-6365-2888>
Р.В. Карпова / R.V. Karpova: <https://orcid.org/0000-0003-4893-1472>
Е.В. Бочаров / E.V. Bocharov: <https://orcid.org/0000-0003-2342-9881>
А.А. Аксенов / A.A. Aksyonov: <https://orcid.org/0000-0001-6052-2132>
В.Г. Кучеряну / V.G. Kucheryanu: <https://orcid.org/0000-0002-5071-3581>
А.В. Ревещин / A.V. Revishchin: <https://orcid.org/0000-0002-6007-6440>
Г.В. Павлова / G.V. Pavlova: <https://orcid.org/0000-0002-6885-6601>
Н.Е. Кушлинский / N.E. Kushlinsky: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 05.08.2022. Принята к публикации: 31.08.2022.

Article submitted: 05.08.2022. Accepted for publication: 31.08.2022.