

ВЛИЯНИЕ PHLOJODICARPUS SIBIRICUS НА СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ КЛЕТОК КРОВИ И ТИМУСА МЫШЕЙ С МОДЕЛИРОВАННОЙ ОПУХОЛЬЮ

EFFECT OF PHLOJODICARPUS SIBIRICUS ON THE SUBPOPULATION COMPOSITION OF BLOOD CELLS AND THYMUS OF MICE WITH A SIMULATED TUMOR 10.15789/2220-7619-EOP-17182

ВЛИЯНИЕ PHLOJODICARPUS SIBIRICUS НА СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ КЛЕТОК КРОВИ И ТИМУСА МЫШЕЙ С МОДЕЛИРОВАННОЙ ОПУХОЛЬЮ

Егоров А. Н. ¹,
Пашкина Е. А. ²,
Гольдерова А. С. ¹

¹ ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия.

² Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск, Россия.

ВЛИЯНИЕ PHLOJODICARPUS SIBIRICUS НА СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ КЛЕТОК КРОВИ И ТИМУСА МЫШЕЙ С МОДЕЛИРОВАННОЙ ОПУХОЛЬЮ

EFFECT OF PHLOJODICARPUS SIBIRICUS ON THE SUBPOPULATION COMPOSITION OF BLOOD CELLS AND THYMUS OF MICE WITH A SIMULATED TUMOR 10.15789/2220-7619-EOP-17182

EFFECT OF PHLOJODICARPUS SIBIRICUS ON THE SUBPOPULATION COMPOSITION OF BLOOD CELLS AND THYMUS OF MICE WITH A SIMULATED TUMOR

Egorov A. N.^a,
Pashkina E. A.^b,
Golderova A. S.^a

^a M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation.

^b Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation.

Резюме

В настоящем исследовании было изучено воздействие экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* на иммунный ответ у мышей линии C57Black/6 в условиях моделированной меланомы, индуцированной клеточной линией B16. Целью работы являлась оценка иммуномодулирующих свойств растительного экстракта в контексте онкогенеза.

Для достижения поставленной цели был проведен эксперимент с формированием трех групп мышей: контрольная группа здоровых животных, группа с индуцированной меланомой, получавшая экстракт, и группа с меланомой, не получавшая экстракт. Опухоль меланомы моделировали путем введения суспензии клеток B16, а экстракт *Phlojodicarpus sibiricus* вводили перорально после проявления первых признаков роста меланомы. Оценка изменений в субпопуляционном составе лимфоцитов в крови и в тимусе проводилась методом проточной цитометрии с использованием специфических моноклональных антител для идентификации Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-киллеров, В-лимфоцитов, НК-клеток и Т-регуляторных клеток.

Полученные результаты исследования не достигли статистической значимости ($p < 0,05$), однако в тимусе наблюдались определенные тенденции к снижению содержания Т-регуляторных клеток и НК-клеток в группе, получавшей экстракт, по сравнению с группой, моделировавшей меланому. Данное снижение может указывать на потенциальное влияние экстракта на противоопухолевый иммунный ответ, а изменения в соотношении Т-хелперов и Т-киллеров свидетельствуют о возможной регуляции клеточного иммунитета. Снижение уровня В-лимфоцитов могло отражать переключение иммунного ответа с гуморального на клеточно-опосредованный, что может быть благоприятным при опухолевой патологии.

На основании полученных результатов можно заключить, что экстракт *Phlojodicarpus sibiricus* оказывает модулирующее воздействие в условиях развития меланомы, что создает перспективы для дальнейших исследований в области иммуномодуляции и противоопухолевой терапии. Проведенное исследование позволило нам сделать следующие выводы об тенденции к снижению содержания Т-регуляторных клеток и НК-клеток в группе, получавшей экстракт, что может указывать на уменьшение их влияния на противоопухолевый иммунный ответ. Наблюдалось снижение уровня В-лимфоцитов в крови, что может свидетельствовать о смещении иммунного ответа от гуморального к клеточно-опосредованному. Обнаруженные тенденции указывают на потенциальную роль данного растительного экстракта как иммуномодулирующего агента, однако для формулировки окончательных выводов необходимы дополнительные исследования. Ключевым аспектом является анализ механизмов действия экстракта и его воздействие на различные аспекты иммунного ответа. В частности, стоит

ВЛИЯНИЕ PHLOJODICARPUS SIBIRICUS НА СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ КЛЕТОК КРОВИ И ТИМУСА МЫШЕЙ С МОДЕЛИРОВАННОЙ ОПУХОЛЬЮ

EFFECT OF PHLOJODICARPUS SIBIRICUS ON THE SUBPOPULATION COMPOSITION OF BLOOD CELLS AND THYMUS OF MICE WITH A SIMULATED TUMOR 10.15789/2220-7619-EOP-17182

исследовать, как экстракт активизирует лимфоциты и регулирует процессы клеточного апоптоза.

Ключевые слова: клеточная линия B16, меланома, экстракт, *Phlojodicarpus sibiricus*, C57Black/6.

Abstract

In the present study, the effect of *Phlojodicarpus sibiricus* extract on the immune response in C57Black/6 mice during a model of melanoma induced by the B16 cell line was investigated. The aim of the work was to evaluate the immunomodulatory properties of the plant extract in the context of oncogenesis.

To achieve this goal, an experiment was conducted with the formation of three groups of mice: a control group of healthy animals, a group with induced melanoma receiving the extract, and a melanoma group not receiving the extract. The melanoma tumor was modeled by injecting a suspension of B16 cells, and the extract of *Phlojodicarpus sibiricus* was administered orally after the first signs of melanoma growth appeared. Changes in the subpopulation composition of lymphocytes in the blood and in the thymus were assessed using flow cytometry with specific monoclonal antibodies to identify T-lymphocytes, T-helper cells, T-killer cells, B-lymphocytes, NK cells, and T-regulatory cells.

The results obtained from the study did not reach statistical significance ($p < 0.05$); however, certain trends were observed in the thymus, where a decrease in the content of T-regulatory cells and NK cells was noted in the group receiving the extract compared to the melanoma modeling group. This reduction may indicate a potential influence of the extract on the antitumor immune response, while changes in the ratio of T-helper to T-killer cells suggest possible regulation of cellular immunity. The reduction in B-lymphocyte levels may reflect a shift in the immune response from humoral to cell-mediated, which could be beneficial in the context of tumor pathology.

The extract of *Phlojodicarpus sibiricus* appears to modulate melanoma development, suggesting potential for further research in immunomodulation and anti-tumor therapy. The study indicates reduced levels of T-regulatory cells and NK cells in the extract group, hinting at a diminished antitumor immune response. Additionally, a decline in B-lymphocytes suggests a shift from humoral to cell-mediated immunity. These findings highlight the extracts potential as an immunomodulating agent, though further research is necessary to confirm these effects. It is crucial to analyze the extracts mechanisms of action, particularly how it activates lymphocytes and regulates cellular apoptosis.

Keywords: Cell line B16, melanoma, extract, *Phlojodicarpus sibiricus*, C57Black/6.

1 Введение

В народной медицине известны много целебных растений для лечения и профилактики различных заболеваний в том числе для поддержания иммунитета. В последние годы изучается множество фитопрепаратов, которые способны скорректировать активность иммунной системы за счет влияния на такие ключевые эффекты, как пролиферация, дифференцировка и цитокиновый ответ [9, 4].

Особый интерес представляют растения, произрастающие в резко континентальном климате. К таким регионам относится Якутия [4]. У народа Саха в народной медицине в качестве лечения нервных болезней, патологий сердца, рака пищевода и желудка, использовали корни и корневища вздутоплодника сибирского (лат. *Phlojodicarpus sibiricus*) [1]. Данный вид растения занесена в красную книгу Якутии. [3]. *Phlojodicarpus sibiricus* является источником фенольных соединений в том числе кумаринов, бензофуранов, умбеллиферона и других веществ [7, 8, 11].

В исследованиях Шурыгина А.Я. в соавторстве [5] указывают, что экстракт *Ph. sibiricus* увеличивает нейроростовые показатели по сравнению с контролем. Также ранее было исследовано его антипролиферативное действие на клеточных линиях MCF-7 [2]. Однако его влияние на иммунную систему не исследовалась.

T-клетки играют ключевую роль в клеточно-опосредованном противоопухолевом иммунитете [6, 10], поскольку они обладают разнообразным репертуаром TCR, специфически распознающим огромное количество опухолевых неоантигенов, называемых TSA [15], возникающих в результате геномных мутаций или вирусной инфекции.

Регуляторные T-клетки являются супрессорами и играют существенную роль во многих иммунологических процессах, в том числе снижают противоопухолевый иммунитет и иммунитет к инфекциям [12]. В свою очередь, Treg модулируют агрессивность клеточной иммунной реакции и отношения между CD3⁺ T-клетками и, таким образом, они ответственны за развитие иммунной реакции и иммунологической толерантности. Высокая инфильтрация Treg, по-видимому, способствует развитию рака из-за критической роли иммунной толерантности в процессе развития рака. Кроме того, повышенные уровни Treg определяют более высокую агрессивность опухоли при различных видах рака [13].

Целью настоящего исследования является оценка иммунологической эффективности растительного экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* при моделированной опухоли меланомы у мышей линии C57Black/6.

2 Материалы и методы

В эксперименте были использованы линейные лабораторные мыши C57Bl/6 (самцы) в возрасте 3–4 недель. Грызунов разделили на три группы по 5 мышей в каждой: 1 группа – здоровые мыши; 2 группа – мыши, привитые клеточной линией B16 и с пероральным введением экстракта; 3 группа – мыши, привитые клеточной линией B16, но не получавшие экстракт. Для моделирования опухоли меланомы, мышам группы 2 и 3 вводили под холку суспензию клеток B16 в количестве 100 тыс. клеток на 0,1 мл. физиологического раствора. После первого появления признаков роста опухоли (8-9 день), мышам группы 2 ежедневно перорально вводили 20 мкл. экстракта *Phlojodicarpus sibiricus*, предварительно разведенной физиологическим раствором в концентрации 100 мг/мл.

Исследование относительного содержания субпопуляций лимфоцитов проводили в крови и в суспензии тимуса, полученной общепринятой методикой (может здесь надо расписать??). Мышей из эксперимента выводили путем декапитации, при достижении опухоли меланомы больше 1 см. в диаметре. Для определения иммунных клеток использовали проточный цитофлуориметр LongCyte (Challenbio, Китай). Анализ субпопуляций лимфоцитов выполняли с помощью моноклональных антител (Elabscience, Китай): CD45, CD4, CD3, CD16/32, CD19 – для определения Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-киллеров, НК-клеток и В-лимфоцитов; CD25, CD8a, CD3, Foxp3 – для идентификации Т-регуляторных клеток.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Результаты представлены в виде медианы интерквартильного размаха. Результаты считались статистически значимыми при величинах достигнутого уровня значимости $p < 0,05$.

3 Результаты и обсуждение

Анализ данных содержания субпопуляций лимфоцитов в тимусе и крови мышей не выявил статистически значимых различий между группами, связанное с малым размером выборки в сравниваемых группах. Тем не менее, нами получены несколько характерных тенденций, которые были связаны с относительным содержанием Т-регуляторных лимфоцитов (CD3+CD25+Foxp3+).

Относительное содержание Т-регуляторных клеток ($p=0,056$) в тимусе мышей 2 группы, оказалась ниже в 2,41 раза, чем в 3 группе мышей с опухолью. Причиной такого снижения в тимусе этих клеток, возможно связано с тем, что их содержание в крови, наоборот, имеет тенденцию к повышению ($p=0,056$) по сравнению с мышами контрольной группы и 3 группы с опухолью, т.е. у мышей 2 группы экстракт *Ph. Sibiricus* приводит к ускоренной миграции Т-регуляторных клеток на периферию.

80 Содержание НК-клеток в тимусе мышей 2 группы имеет тенденцию к
81 снижению ($p=0,056$) по сравнению с 3 группой в 1,42 раза. Известно, что НК-
82 клетки не проходят дифференцировку в тимусе, они мигрируют из костного
83 мозга в кровь и затем мигрируют в ткани, где осуществляют врожденную
84 иммунную защиту, называемую естественной цитотоксичностью, которая
85 важна для защиты организма от опухолей. По содержанию НК-клеток, у 2
86 группы мышей она оказалась максимальной по сравнению с двумя группами,
87 что указывает на некоторую степень активации цитотоксичность лимфоидных
88 клеток врожденного иммунитета фоне введения экстракта.

89 Если рассматривать сдвиги по медиане распределения содержания
90 лимфоцитов в крови, можно отметить, что у мышей 2 группы характерны
91 минимальные значения Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-киллеров по
92 сравнению с мышами 3 группы и контролем, хотя различия не значимы или
93 отсутствует тенденции.

94 Следует отметить, что добавление экстракта мышам 2 группы приводит
95 к существенному повышению В-лимфоцитов ($p=0,044$) в крови по сравнению
96 с контрольной группой в 3,59 раза и по сравнению с 3 группой мышей с
97 опухолью не имеет статистической значимости, но имеется тенденция
98 ($p=0,076$) повышению. Существует множество противоречивых функций В-
99 клеток в противоопухолевом иммунитете, роль В-клеток в разных типах
100 опухолей различна.

101 По полученным нами данным можно предположить, что введение
102 экстракта мышам 2 группы с моделированной опухолью приводит к снижению
103 Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-киллеров и к одновременному повышению
104 относительного содержания Т-регуляторных, В-лимфоцитов и НК-клеток.
105 Повышение последних трех субпопуляций лимфоцитов может
106 свидетельствовать о некотором иммуномодулирующем действии экстракта.

107 По отношению к В-лимфоцитам снижение можно объяснить о смещении
108 иммунного ответа от гуморального к клеточно-опосредованному, которое
109 может положительно повлиять в контексте опухолевой защиты организма.

110 Таким образом можно предположить, что экстракт *Phlojodicarpus*
111 *sibiricus* оказывает модульное влияние на тимус у мышей при моделировании
112 опухоли меланомы клеточной линией В16. Хотя полученные результаты
113 неоднозначны, можно предположить, что тенденция к снижению Т-
114 регуляторных клеток может указывать на потенциал иммуномодулирующего
115 агента, способного снижать уровень Т-регуляторных клеток в условиях
116 моделированной опухоли. А увеличение Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-
117 киллеров относительно 1 группы подчеркивает потенциал комбинированного
118 действия для стимуляции адаптивного иммунитета, а снижение относительно 3
119 группы, может указывать на компенсаторные механизмы, активируемые

экстрактом. Снижение NK-клеток и В-лимфоцитов требует дополнительных исследований.

4 Выводы

Все вышесказанное дает нам сделать следующие выводы:

1. Анализ статистических данных не выявил значимых различий в субпопуляциях лимфоцитов, но наблюдались тенденции к изменениям, особенно по отношению к Т-регуляторным клеткам.
2. Относительное содержание Т-регуляторных клеток в тимусе мышей, получивших экстракт, было в 2,41 раза ниже по сравнению с мышами с опухолью, что может свидетельствовать о возможных изменениях в миграции этих клеток. В то же время наблюдалось увеличение их числа в крови, что указывает на более быструю миграцию Т-регуляторных клеток в периферические ткани.
3. Относительное содержание NK-клеток в тимусе мышей, получавших экстракт, демонстрировало тенденцию к снижению. Эти результаты свидетельствуют о значительной активации данных клеток, что имеет важное значение для естественной цитотоксической активности против опухолевых образований.
4. Медиана содержания Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-киллеров у мышей второй группы отмечены минимальные показатели по сравнению с контрольной и третьей группами. Это указывает на изменения в клеточном составе, хотя различия не достигли статистической значимости.
5. Введение экстракта у мышей второй группы вызвало заметное увеличение количества В-лимфоцитов в крови. Данная реакция является противоречивой, так как функция В-клеток в контексте противоопухолевого иммунитета может изменяться в зависимости от особенностей конкретной опухоли.
6. Полученные результаты свидетельствуют о том, что экстракт *Phlojodicarpus sibiricus* способен снижать уровень Т-лимфоцитов, при этом увеличивая количество Т-регуляторных клеток, В-лимфоцитов и NK-клеток, что указывает на потенциальное иммуномодулирующее действие. Данный сдвиг может свидетельствовать о переходе иммунного ответа от гуморального к клеточно-опосредованному, что, в свою очередь, может благоприятно сказаться на защите организма от опухолевых процессов.

(Работа выполнена в лаборатории медицинских биотехнологий по теме "Разработка новых технологий в области регенеративной медицины" (FSRG-2025-0010))

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Относительное содержание клеток иммунной системы в тимусе и крови, Me (Q1, Q3).

Table 1. The relative content of immune system cells in the thymus and blood, Me (Q1, Q3).

Наименование показателя Name of the indicator (Т-тимус; К-кровь) (T-thymus; B-blood)		Название группы/ Group name			p
		Контроль Control 1 группа/1group (n=5)	Опухоль+экст ракт Cancer+extrac t 2 группа/2group (n=5)	Опухоль Cancer 3 группа/3group (n=5)	
CD45+CD3+ (Т-лимфоциты) (T-lymphocytes)	Т (Т)	24,24 (18,56; 39,61)	36,94 (32,22; 40,68)	41,49 (35,14; 52,19)	
	К (В)	78,01 (65,59;78,17)	56,29 (49,83;72,72)	76,63 (75,09;79,64)	
CD45+CD3+CD 4+ (Т-хелперы) (T-helpers)	Т (Т)	18,80 (14,04; 29,56)	27,55 (24,65; 32,51)	30,87 (27,09; 37,92)	
	К (В)	39,68 (33,98;46,58)	31,53 (30,62;36,11)	35,87 (30,91;38,92)	
CD45+CD3+CD 4- (Т-киллеры) (T-killers)	Т (Т)	5,44 (4,52; 10,04)	7,63 (6,18; 10,44)	10,62 (8,05; 14,27)	
	К (В)	29,35 (24,79;42,89)	25,69 (17,83; 37,52)	39,00 (37,77; 48,01)	
CD3+CD25+Fox p3+CD8a-	Т (Т)	9,46 (4,33; 13,65)	6,48 (5,87; 12,12)	15,68 (11,33; 21,13)	0,056 ²⁻³

(Т-регулят.) (T-regulation.)	К (В)	1,52 (1,06;5,34)	6,25 (5,61; 16,05)	4,33 (3,87; 12,25)	0,056 ¹⁻² 0,056 ¹⁻³
CD45+CD19+CD3- (В-лимфоциты) (B-lymphocytes)	Т (Т)	2,45 (1,29; 3,20)	1,07 (0,87; 3,81)	2,69 (1,49; 3,62)	
	К (В)	9,13 (8,27;14,75)	32,82 (18,19;40,08)	13,59 (10,20;18,63)	0,044 ¹⁻² 0,076 ²⁻³
CD45+CD16/32+CD3- (NK-клетки) (NK cells)	Т (Т)	1,35 (0,84; 2,54)	1,31 (0,84; 2,27)	1,87 (1,69; 3,82)	0,056 ²⁻³
	К (В)	18,86 (15,48;24,94)	37,27 (21,36;40,29)	20,65 (17,30;24,22)	

Примечания: Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Результаты представлены в виде медианы интерквартильного размаха. Результаты считались статистически значимыми при величинах достигнутого уровня значимости $p < 0,05$.

Notes: Statistical processing of the obtained data was carried out using the nonparametric Mann-Whitney criterion. The results are presented as the median of the interquartile range. The results were considered statistically significant when the achieved significance level was $p < 0.05$.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Егоров Андрей Николаевич – аспирант Института естественных наук СВФУ им. М.К. Аммосова;

адрес: 677013 г. Якутск, Белинского, 58;

телефон: 8(914)826-27-23;

e-mail: 291219942014@mail.ru

Egorov Andrey Nikolaevich – postgraduate student at the Institute of Natural Sciences of the NEFU named after M.K. Ammosov;

address: 677013 Yakutsk, Belinsky, 58;

telephone: 8(914)826-27-23;

e-mail: 291219942014@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Пашкина Екатерина Александровна – к.б.н., заведующая внебюджетной лабораторией регуляции иммунного ответа; доцент кафедры клинической иммунологии, Россия, Новосибирск;

телефон: 8(923)190-47-06;

e-mail: eapashkina@niikim.ru

Ekaterina A. Pashkina – Candidate of Biological Sciences, Head of the Extra-budgetary Laboratory of Immune Response Regulation; Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Russia, Novosibirsk;

telephone: 8(923)190-47-06;

e-mail: eapashkina@niikim.ru

Гольдерова Айталина Семеновна – д.м.н., профессор кафедры "Организация здравоохранения и профилактическая медицина" Медицинского института СВФУ, Россия, Якутск;

телефон: 8(914)821-59-98;

e-mail: hoto68@mail.ru

Golderova Aitalina Semyonovna – MD, Professor of the Department of Health Organization and Preventive Medicine at NEFU Medical Institute, Russia, Yakutsk;

telephone: 8(914)821-59-98;

e-mail: hoto68@mail.ru

Блок 3. Метаданные статьи

ВЛИЯНИЕ PHLOJODICARPUS SIBIRICUS НА СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ КЛЕТОК КРОВИ И ТИМУСА МЫШЕЙ С МОДЕЛИРОВАННОЙ ОПУХОЛЬЮ

EFFECT OF PHLOJODICARPUS SIBIRICUS ON THE SUBPOPULATION COMPOSITION OF BLOOD CELLS AND THYMUS OF MICE WITH A SIMULATED TUMOR

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ВЛИЯНИЕ PHLOJODICARPUS SIBIRICUS НА СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ КЛЕТОК КРОВИ И ТИМУСА МЫШЕЙ С МОДЕЛИРОВАННОЙ ОПУХОЛЬЮ

EFFECT OF PHLOJODICARPUS SIBIRICUS ON THE SUBPOPULATION COMPOSITION OF BLOOD CELLS AND THYMUS OF MICE WITH A SIMULATED TUMOR

Ключевые слова: клеточная линия B16, меланома, экстракт, Phlojodicarpus sibiricus, C57Black/6.

Keywords: Cell line B16, melanoma, extract, Phlojodicarpus sibiricus, C57Black/6.

Иммунологические чтения в Челябинске.

Количество страниц текста – 4,

Количество таблиц – 1,

Количество рисунков – 0.

29.03.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1	Георгиевский В. П. Биологически активные вещества лекарственных растений. Новосибирск: «Наука, Сибирское отделение», 1990. 336 с. ISBN 5020292400, 9785020292406.	Georgievsky V. P. Biologically Active Substances of Medicinal Plants. Novosibirsk: "Nauka, Sibir'skoe otделение", 1990. 336 pp. ISBN 5020292400, 9785020292406. (In Russ)	http://irbiscorp.spsl.nsc.ru
2	Егоров А.Н., Тихонов Д.Г., Гольдерова А.С. Антипролиферативное воздействие дикорастущих ягод и вздутоплодника сибирского Северо-Восточной Сибири на клетки рака молочной железы MCF-7 // Успехи молекулярной онкологии. 2024; 11(3): 126-132.	Egorov A. N., Tikhonov D. G., Golderova A. S. Antiproliferative Effect of Wild Berries and Phlojodicarpus Sibiricus on MCF-7 Breast Cancer Cells from Northeast Siberia // Advances in Molecular Oncology. 2024; 11(3): 126-132. (In Russ)	https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-3-126-132 .
3	Красная книга республики Саха (Якутия). Т. 1. Редкие и находящиеся под угрозой исчезновения виды растений и грибов. Москва, 2017.	Red Data Book of the Republic of Sakha (Yakutia). Vol. 1. Rare and Endangered Species of Plants and Fungi. Moscow, 2017. (In Russ)	pub.e.nlrs.ru
4	Самойлова Г. С., Горячко М. Д., Дьяконов В. М., Горячко М. Д., Прокинова А. Н., Павлинов П. С.	Samoilova G. S., Goryachko M. D., Diakonov V. M., Goryachko M. D., Prokinova A. N., Pavlinov P. S. Aktualizatsiya: redaktsiya BRE // Bol'shaya	bigenc.ru

	Актуализация: редакция БРЭ // Большая российская энциклопедия. Электронная версия, 2020. САХА ЯКУТИЯ.	rossiiskaya entsiklopediya. Elektronnaya versiya, 2020. SAKHA YAKUTIA. (In Russ)	
5	Шурыгин А.Я., Асеева Т. А., Скороход Н. С., Абрамова Н. О., Герасименко Ю. Г. Влияние на нейритный рост спинальных ганглиев эмбрионов цыплят этанольного экстракта вздутоплодника сибирского Phlojodicarpus sibiricus // Успехи современного естествознания. 2005. № 10. С. 90-91.	Shurigin A. Ya., Aseeva T. A., Skorokhod N. S., Abramova N. O., Gerasimenko Yu. G. Influence on Neurite Growth of Spinal Ganglia of Chicken Embryos by Ethanol Extract of Phlojodicarpus Sibiricus // Achievements in Modern Natural Science. 2005. No. 10. pp. 90-91. (In Russ)	elibrary.ru>iujbcj
6	Durgeau A., Virk Y., Corgnac S., Mami-Chouaib F. Recent advances in targeting CD8 T-cell immunity for more effective cancer immunotherapy. // Front Immunol. — 2018. — Т. 9.—	-	doi:10.3389/fimmu.2018.00014.
7	Khandy M. T., Kochkin D. V., Tomilova S. V., Klyushin A. G., Galishev B. A., Nosov A. M. Growth and Biosynthetic Characteristics of Phlojodicarpus	-	doi:10.1134/S1021443721020060.

	sibiricus Cell Suspension Cultures // Russian Journal of Plant Physiology. — 2021. — Vol. 68, iss. 3. — P. 569–578. — ISSN 1021-4437. —		
8	Kochkin D. V., Tomilova S. V., Galishev B. A., Klyushin A. G., Nosov A. M. Obtainment and Phytochemical Screening of Callus and Suspension Cell Cultures of Phlojodicarpus sibiricus (Steph. ex Spreng.) K.-Pol. // Biotekhnologiya. — 2020. — T. 36, вып. 5. — С. 54–61. — ISSN 2500-2341.	-	doi:10.21519/0234-2758-2020-36-5-54-61.
9	Mahmoudi Z, Soleimani M, Saidi A, Khamisipour G, Azizsoltani A. Effects of Foeniculum vulgare ethanol extract on osteogenesis in human mesenchymal stem cells. Avicenna J Phytomed. 2013;3:135–42.	-	
10	Minetto P, Guolo F, Pesce S, Greppi M, Obino V, Ferretti E, et al. Harnessing NK cells for cancer	-	doi: 10.3389/fimmu.2019.02836.

	treatment. Front Immunol. (2019) 10:2836.		
11	Olennikov, D. N., Fedorov, I. A., Kashchenko, N. I., Chirikova, N. K., & Vennos, C. Khellactone Derivatives and Other Phenolics of Phlojodicarpus sibiricus (Apiaceae): HPLC-DAD-ESI-MS/MS and HPLC-UV Profile, and Antiobesity Potential of Dihydrosamidin. Molecules, 2019, 24(12), 2286.	-	doi:10.3390/molecules24122286.
12	Shevach E.M. CD4+CD25+ Suppressor T cells: more questions than answers. Nat. Rev. Immunol., 2002, Vol. 2, no. 6, pp. 389-400.	-	
13	Valdman A., Jaraj S.J., Comperat E., Charlotte F., Roupret M., Pisa P., Egevad L. Distribution of Foxp3-, CD4-, and CD8-positive lymphocytic cells in benign and malignant prostate tissue. APMIS, 2010, Vol. 118, pp. 360-365.	-	
14	Zha X, Xu Z, Liu Y, Xu L, Huang H, Zhang J, et al. Amentoflavone	-	doi:10.1007/s11418-016-0993-1.

	enhances osteogenesis of human mesenchymal stem cells through JNK and p38 MAPK pathways. J Nat Med. 2016;70:634–44.		
15	Zhang H, Liu L, Zhang J, Chen J, Ye J, Shukla S, et al. Investigation of antigen-specific T-cell receptor clusters in human cancers. Clin Cancer Res. (2019) 26:3249.	-	doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3249.